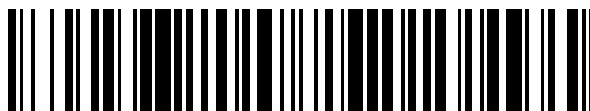


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 059**

51 Int. Cl.:

C07D 207/22 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2012 PCT/FR2012/050835**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12143660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2012 E 12722423 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2699545**

54 Título: **Nuevos derivados amino-pirrolínicos, su utilización en la prevención y/o tratamiento del síndrome metabólico**

30 Prioridad:

19.04.2011 FR 1153375

13.02.2012 FR 1251302

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

28.10.2016

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG (100.0%)

**4, rue Blaise Pascal
67000 Strasbourg, FR**

72 Inventor/es:

**BOUSQUET, PASCAL;
EHRHARDT, JEAN DANIEL;
FELLMANN, LYNE;
GASPARIK, VINCENT;
GRENEY, HUGUES;
HADJERI, MOHAMED;
MANN, ANDRÉ;
NIEDERHOFFER, NATHALIE y
SCHANN, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 588 059 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

Nuevos derivados amino-pirrolínicos, su utilización en la prevención y/o tratamiento del síndrome metabólico

La presente invención se refiere a nuevos derivados amino-pirrolínicos, su utilización en la prevención y/o tratamiento del síndrome metabólico.

5 El síndrome metabólico, también llamado síndrome X o síndrome dismetabólico, consiste en un conjunto de síntomas cardiovasculares, en particular la hipertensión arterial, y metabólicos (hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad abdominal) (Reaven, G.M. 1988. Conferencia Banting 1988; Papel de la resistencia a la insulina en la enfermedad humana. *Diabetes* 37:1595-1607). La unión de todos estos síntomas se reconoce unánimemente que constituye un importante factor de riesgos cardiovasculares y metabólicos. Las complicaciones de este síndrome metabólico son en particular la aterosclerosis, enfermedad coronaria, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, diabetes, obesidad. La prevalencia de este factor de riesgo sigue siendo variable según los países. Sin embargo, tiende a establecerse en cualquier lugar del mundo en torno al 30% de la población general. Su desarrollo rápido es extremadamente importante y plantea problemas importantes de salud pública.

10 La terapia medicamentosa actual del síndrome metabólico consiste en asociaciones medicamentosas compuestas por medicamentos, actuando cada uno nada más que sobre un elemento del síndrome metabólico que comprende entre 3 y 6 de ellos: medicamentos antihipertensivos (a veces varios asociados) en combinación con medicamentos hipoglucemiantes (a veces varios asociados) en combinación con medicamentos hipolipemiantes (a veces varios asociados).

15 Estas combinaciones son generadoras de numerosos efectos secundarios y algunos, como las estatinas, son muy costosos.

Aunque varios estudios han demostrado que el síndrome metabólico está asociado a una hiperactividad simpática medida por un aumento de la Actividad Nerviosa Simpática Muscular (ANSM), incluso en ausencia de hipertensión arterial (Huggett R. J.; Burns J.; Mackintosh A.F.; Mary D.A.S.G. Activación Simpática Neuronal en Síndrome Metabólico No Diabético y su Aumento Adicional por Hipertensión, *Hypertension*, **2004**, 44:847-852), ningún medicamento actualmente disponible, apto para inhibir el sistema simpático, ha sido propuesto para tratar el síndrome metabólico y sus consecuencias.

20 Los receptores de imidazolinas (RI) están involucrados en varios sistemas biológicos de regulación. El principal es la regulación, por el sistema nervioso simpático, de la presión arterial (Bousquet, P.; Feldman, J. Fármacos que Actúan sobre Receptores de Imidazolinas: una Revisión de su Farmacología, su Uso en el Control de la Presión Sanguínea y su Potencial Interés en la Cardioprotección. *Drugs* **1999**, 58, 799-812; Head, G. A.; Mayorov, D. N. Receptores de Imidazolinas, Nuevos Agentes y Potencial Terapéutico. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* **2006**, 4, 17-32).

También están involucrados en otras funciones fisiopatológicas tales como la secreción de insulina (Chan, S. L. F. Sustancia Desplazadora de la Clonidina y su Posible Papel en el Control de la Secreción de Insulina: Una Mini-revisión. *Gen. Pharmacol.* **1998**, 31, 525-529), la regulación de la presión intraocular (Chu, T. C.; Rõ S. R.; Ogidigben, M. J.; Potter, E.D. Mecanismos Potenciales de la Hipotensión Ocular Inducida por Moxonidina: Papel de la Norepinefrina. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **1997**, 13, 489-496) y el control de la frecuencia cardíaca (Roegel, J. C.; de Jong, W.; Monassier, L.; Feldman, J.; Bousquet, P. Efectos Comparativos de Idazoxan, Prazocina y Yohimbina sobre Arritmias Inducidas por Ligadura Coronaria en Ratas Espontáneamente Hipertensas. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1996**, 27, 226-234).

30 Los RI se clasifican en tres subtipos principales RI₁, RI₂ y RI₃. El primer subtipo RI₁ está localizado en la parte rostral-ventrolateral (RVLM) del tronco cerebral y está involucrado en la regulación central de la función cardiovascular.

35 El RI₁ es sensible a la clonidina y a otros compuestos de tipo imidazolina, pero no a las catecolaminas y por tanto es diferente a los receptores adrenérgicos α_2 (R α_2 A).

La agmatina, "sustancias que desplazan a la clonidina" y harmano son ligandos endógenos de los RI₁.

40 El RI₂ es insensible a la clonidina, pero sensible al idazoxan. Los RI₂ se subdividen en dos subtipos según su afinidad por la amilorida (Tesson, F.; Prib-Buus, C.; Lemoine, A.; Pegorier, J. P.; ParMi, A. Una Distribución Subcelular de Sitios Receptores de Imidazolina-Guanidinio en Hígado Humano y de Conejo. Principal Localización en la Membrana Mitocondrial Externa. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 155-160).

Un tercer subtipo, el RI₃, se ha añadido a la clasificación y está implicado en la regulación de la insulina (Englen, R. M.; Hudson, A. L.; Kendall, D. A.; Nutt, D. J.; Morgan, N. G.; Wilson, V. G.; Dillon, M. P. 'Ver a Través de un Vidrio Oscuro': Arrojar Luz sobre los Sitios 'I' de Imidazolina. *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, 19, 381-390).

45 La clonidina es el compuesto líder de la primera generación de los medicamentos antihipertensivos, de acción central. Se une a la vez a los RI₁ y a los R α_2 A. Sus efectos secundarios, en particular la sedación, se deben

- R1 y R2 representan independientemente uno de otro:

5 un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un cicloalquilo de C3-C6, un bicicloalquilo de C5-C6, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, o un cicloalquilo de C3-C6, o

R1 y R2 forman conjuntamente un ciclo de C5,

- R3, R4 y R5 representan independientemente uno de otro:

10 un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un cicloalquilo de C3-C6, un bicicloalquilo de C5-C6, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, o un cicloalquilo de C3-C6,

- R6, R7, R9 y R11 representan hidrógenos,

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado;

15 b) R12 representa CH(R13)(CH₂) y forma un ciclo de C5 con R5, representando R13 H o CH₃,

20 - R1, R2, R3 y R4 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un cicloalquilo de C3-C6, un bicicloalquilo de C5-C6, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, -OH, -SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, -CN, -CO₂H, -CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, y un cicloalquilo de C3-C6;

- R6, R7, R9 y R11 representan hidrógenos,

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado,

siempre que al menos uno de R1 y R13 no sea un hidrógeno,

25 y sus sales farmacológicamente aceptables.

Los carbonos que llevan R13 cuando éste es distinto de H, o R6 y R7 cuando son distintos uno de otro, o R8 si es distinto de R9 y R10 si es distinto de R11, son asimétricos y por tanto cada uno de dichos carbonos puede ser de configuración absoluta (R) o (S), o (R,S).

A lo largo de la descripción, las expresiones siguientes tienen siempre el mismo significado:

30 - "alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado" indica un metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo o n-octilo y todos sus isómeros, a saber, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, isopentano (o 2-metilbutilo) o neopentano (o 2,2-dimetilpropilo), 2,2-dimetilbutano, 2,3-dimetilbutano, 2-metilpentano, 3-metilpentano, 2-metilhexano, 3-metilhexano, 2,2-dimetilpentano, 2,3-dimetilpentano, 2,4-dimetilpentano, 3,3-dimetilpentano, 3-etilpentano, 2,2,3-trimetilbutano, 2-metilheptano, 3-metilheptano, 4-metilheptano, 2,2-dimetilhexano, 2,3-dimetilhexano, 2,4-dimetilhexano, 2,5-dimetilhexano, 3,3-dimetilhexano, 3,4-dimetilhexano, 3-etilhexano, 2,2,3-trimetilpentano, 2,2,4-trimetilpentano, 2,3,3-trimetilpentano, 2,3,4-trimetilpentano, 2-metil-3-etilpentano, 3-metil-3-etilpentano, tetrametilbutano.

Dicho alquilo puede también estar sustituido, en particular con un alcohol, un tiol, un éter, un halógeno, un nitrilo, una amina primaria, secundaria o terciaria;

40 - "alqueno de C2-C8" indica un etileno, propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno u octeno y todos sus isómeros.

Dicho alqueno puede también estar sustituido, en particular con un alcohol, un tiol, un éter, un halógeno, un nitrilo, una amina primaria, secundaria o terciaria.

45 - un "acilo de C1-C8" indica un grupo -C(O)-alquilo(C1-C8) cuyo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

- un "sulfonilalquilo de C1-C8" indica un grupo S(O)₂O-alquilo en el que el alquilo de C1-C8 es tal como se ha definido anteriormente;

- un halógeno indica un bromo, un cloro, un flúor o un yodo;

- un "alcoxilo de C1-C8 lineal o ramificado" indica un O-alquilo, es decir, un alquilo de C1-C8 lineal o ramificado que tiene la misma definición que anteriormente, unido por un oxígeno a la molécula de fórmula (I).

Dicho alcoxilo puede también estar sustituido, en particular con un alcohol, un tiol, un éter, un halógeno, un nitrilo, una amina primaria, secundaria o terciaria.

- 5
- un "cicloalquilo de C3-C6" indica un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
 - un "bicicloalquilo de C5-C6" indica dos ciclos cicloalquilos de C5 y/o C6 condensados;

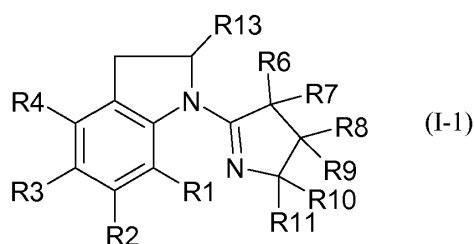
Dichos cicloalquilos o bicicloalquilos pueden también estar sustituidos, en particular con un alcohol, un tiol, un éter, un halógeno, un nitrilo, una amina primaria, secundaria o terciaria;

- 10
- una cadena poliéter indica una cadena $O-(CH_2-CH_2-O)_nCH_2-CH_2-OR$, variando n de 0 a 9 y R" representando un alquilo o alqueno o cicloalquilo tales como se han definido anteriormente;
 - un "perfluoroalquilo" de C1-C5 indica un alquilo de C1-C5, tal como se han definido anteriormente, del que todos sus hidrógenos están totalmente sustituidos con un flúor, por ejemplo CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , C_4F_9 , C_5F_{11} .

- 15
- una amina primaria, secundaria o terciaria indica un grupo $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b indican independientemente uno del otro H, un alquilo lineal o ramificado de C1-C6, un cicloalquilo de C3-C6, un acilo de C1-C6.

Cuando R12 representa $CH(R_{13})(CH_2)$ y forma un ciclo de 5C con R5 que representa CH_2 , representando R13 H o CH_3 , se obtiene la fórmula I-1 siguiente:

- n = 0, ciclo de 5C:



- 20 En un modo de realización preferido, los compuestos presentan la fórmula I-1.

La expresión "sales farmacológicamente aceptables" significa que los compuestos de la fórmula I, definida anteriormente, cuando poseen un radical que representa una amina, pueden existir en forma de amonio por reacción de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico con la amina.

- 25 Ejemplos de ácidos inorgánicos que permiten la obtención de sales farmacológicamente aceptables incluyen, sin estar limitados a éstos, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido monohidrogenocarbónico, ácido fosfórico, ácido monohidrogenofosfórico, ácido dihidrogenofosfórico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido monohidrogenosulfúrico, ácido yodhídrico.

- 30 Ejemplos de ácidos orgánicos que permiten la obtención de sales farmacológicamente aceptables incluyen, sin estar limitados a éstos, el ácido acético, ácido láctico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido málico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido hidroximaleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido hidroxinaftoico.

- 35 Las sales de aminoácidos, tales como los arginatos y sus equivalentes se incluyen también así como las sales de ácidos orgánicos tales como el ácido glucurónico o el ácido galacturónico y sus equivalentes (ver, por ejemplo Berge et al. "Sales Farmacéuticas", *Journal de Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19).

Los haluros de alquilo que permiten la obtención de sales farmacológicamente aceptables incluyen, sin limitarse a éstos, bromuro, yoduro, fluoruro o cloruro de alquilo en los que dicho resto alquilo es saturado o no saturado, lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, o un grupo O-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

- 40 Cuando los compuestos de fórmula I según la invención poseen un radical que representa un ácido o un OH, en particular un fenol, pueden existir en forma de carboxilato, alcoholato o fenato, por ejemplo de sodio, de potasio, de litio o de amonio por reacción del ácido, alcohol o fenol con una base tal como por ejemplo sosa, potasa, hidróxido de litio, amoníaco...

Inesperadamente los inventores han observado que los compuestos de la invención por su estructura pirrolínica original son selectivos del receptor de imidazolinas RI₁ en comparación con el receptor α₂-adrenérgico, variando la relación Ki (RAα₂)/Ki(RI₁) de 100 a más de 10000.

5 Los compuestos de la invención son también selectivos del receptor de imidazolinas RI₁ en comparación con el receptor de imidazolinas RI₂, siendo la relación Ki (RI₂)/Ki(RI₁) aproximadamente igual a 1000.

Además, los compuestos de la invención son también selectivos del receptor de imidazolinas RI₁ en comparación con más de otras cincuenta dianas potenciales, receptores o enzimas, en particular los presentados en la tabla de la figura 3.

10 Por último, con el fin de presentar el efecto terapéutico deseado, los compuestos de la invención son agonistas del receptor de imidazolinas RI₁. Este efecto agonista se puede medir por cualquier método disponible para el experto en la técnica. En particular, se puede probar midiendo la capacidad hipotensora de los compuestos.

En un modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como los definidos anteriormente, de fórmula general (I) en la que:

- R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ representan independientemente uno del otro:

15 H, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un cicloalquilo de C3-C6, un bicicloalquilo de C5-C6, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, o un cicloalquilo de C3-C6,

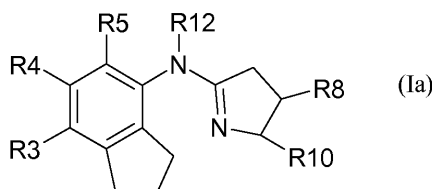
pudiendo también R₁ y R₂ y/o R₂ y R₃ y/o R₃ y R₄ y/o R₄ y R₅ formar conjuntamente un ciclo de C4-C6,

20 - R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ representan independientemente uno de otro:

H, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un cicloalquilo de C3-C6.

- R₁₂ representa H, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un acilo de C1-C8, un sulfonilalquilo de C1-C8.

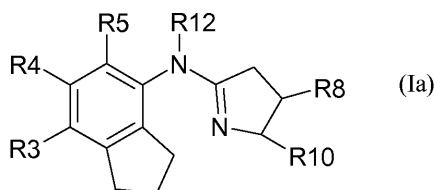
25 En un modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, de fórmula general (Ia) siguiente:



30 en la que R₈ y R₁₀ representan independientemente uno de otro H o un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, en particular CH₃, R₃ a R₅ son tales como se han definido anteriormente y R₁₂ representa H, un alquilo de C1 a C6 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un acilo de C1-C8, un sulfonilalquilo de C1-C8.

35 Preferiblemente, R₁₂ es un hidrógeno, y R₈ y R₁₀ se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado. Más concretamente, R₈ y R₁₀ se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un metilo o isobutilo de manera que uno de ellos sea un hidrógeno y el otro un metilo o isobutilo, preferiblemente un metilo. En un modo de realización preferido, R₃ es un hidrógeno. En un modo de realización aún más preferido, R₃, R₄ y R₅ son hidrógenos.

En otro modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, de fórmula general (Ia) siguiente:



40 en la que

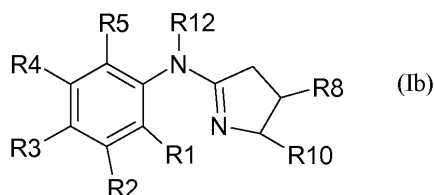
R3 y R12 son hidrógenos,

R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, y

5 R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, un acilo de C1-C3, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H y CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C3, preferiblemente del grupo que consiste en un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3.

Preferiblemente, R4 y R5 son hidrógenos.

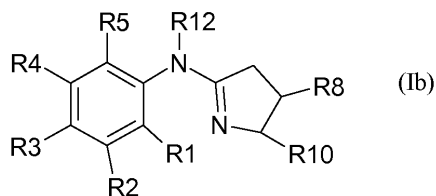
10 En otro modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, de fórmula general (Ib) siguiente:



15 en la que R8 y R10 representan independientemente uno de otro H o un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, en particular CH₃, R1 y R2 representan independientemente uno de otro H, CH₃ o Cl, R3 a R5 son tales como se han definido anteriormente y R12 representa H, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un acilo de C1-C8, un sulfonilalquilo de C1-C8.

20 Preferiblemente, R12 es un hidrógeno. Preferiblemente, R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado. Más concretamente, R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un metilo o isobutilo de manera que uno de los dos sea un hidrógeno y el otro un metilo o isobutilo, preferiblemente un metilo. Preferiblemente, R1 y R2 representan independientemente uno de otro CH₃ o Cl. En particular, R1 es un metilo y R2 es un metilo o un cloruro. En un modo de realización aún más preferido, R3, R4 y R5 son hidrógenos.

En otro modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, de fórmula general (Ib) siguiente:



en la que

25 R12 es un hidrógeno,

R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado.

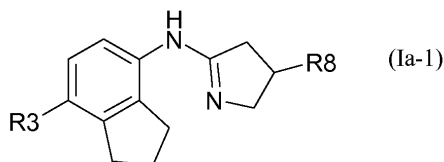
R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3, y

30 R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, un acilo de C1-C3, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, y CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C3, preferiblemente del grupo que consiste en un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3.

35 Preferiblemente, R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un halógeno y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado. De manera aún más preferida, R1 y R2 representan independientemente uno de otro CH₃ o Cl.

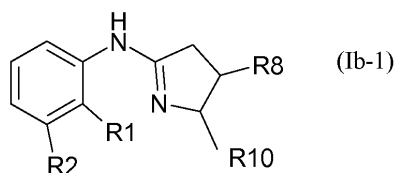
Preferiblemente, R3, R4 y R5 son hidrógenos.

En otro modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, de fórmula (Ia-1) siguiente:



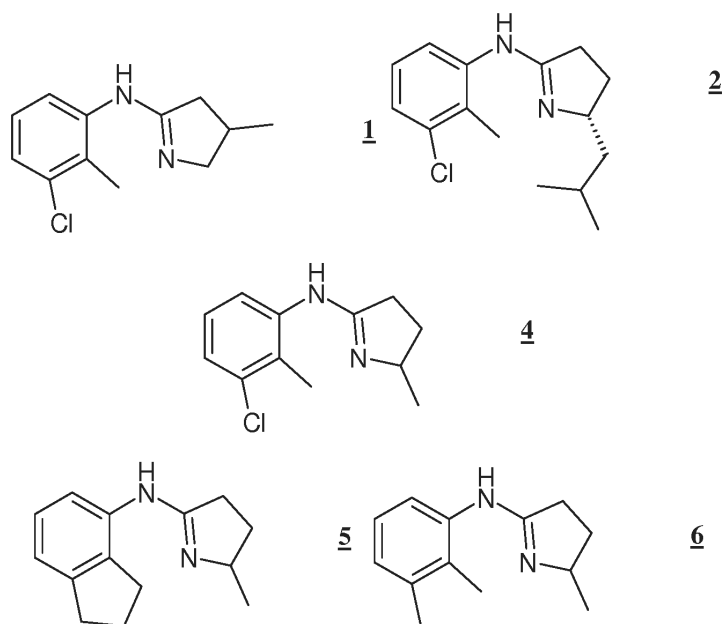
5 en la que R3 y R8 son tales como se han definido anteriormente. Preferiblemente, R8 es un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, en particular un metilo o un isobutilo, preferiblemente un metilo. Preferiblemente, R3 es un hidrógeno.

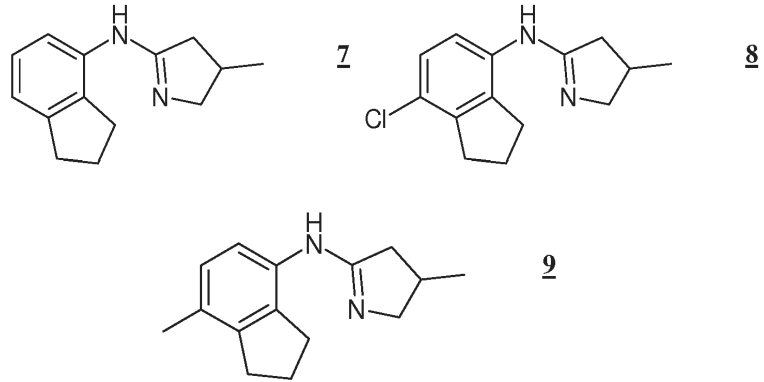
En otro modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, de fórmula (Ib-1) siguiente:



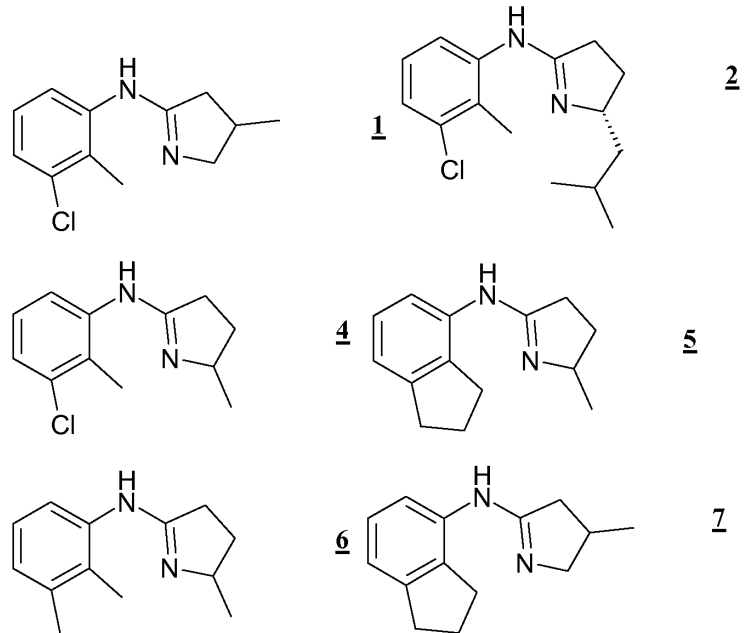
10 en la que R1, R2, R8 y R10 son tales como se han definido anteriormente. Preferiblemente, R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado. Más concretamente, R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un metilo o isobutilo de manera que uno de ellos sea un hidrógeno y el otro un metilo o isobutilo, preferiblemente un metilo. Preferiblemente, R1 y R2 se seleccionan del grupo que consiste en un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, y CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, o forman conjuntamente un ciclo de C5. Más concretamente, R1 y R2 se seleccionan del grupo que consiste en un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3, o forman conjuntamente un ciclo de C5. Preferiblemente, R1 y R2 representan independientemente uno de otro CH₃ o Cl. En particular, R1 es un metilo y R2 es un metilo o un cloruro.

20 En otro modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, elegidos entre una de las fórmulas siguientes:

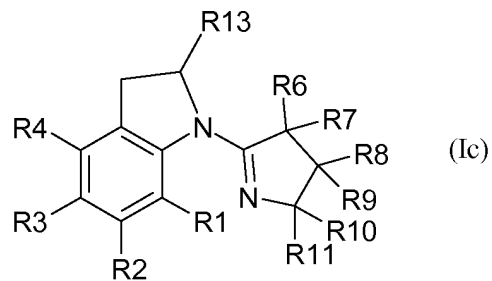




Preferiblemente, los compuestos se eligen del grupo que consiste en



En otro modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, de fórmula general (Ic) siguiente:



en la que R1 a R4 y R6 a R11 son tales como se han definido anteriormente y R13 representa H o CH₃.

5 En un modo de realización particular de los compuestos de fórmula general (Ic), R13 representa un metilo.

En un modo de realización particular de los compuestos de fórmula general (Ic), R1 no es un hidrógeno.

En un modo de realización preferido de los compuestos de fórmula general (Ic), R13 es un metilo y/o R1 no es un hidrógeno. Así, cuando R13 es un hidrógeno, entonces R1 no es un hidrógeno. Del mismo modo, al menos uno de R1 y R13 no es un hidrógeno.

5 R1 se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un cicloalquilo de C3-C6, un bicicloalquilo de C5-C6, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, y un cicloalquilo de C3-C6, preferiblemente del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, y CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, de manera aún más preferida del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3. En un modo de realización preferido, R1 es un hidrógeno o un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, preferiblemente un metilo. Preferiblemente, R2, R3 y R4 son hidrógenos.

15 En un modo de realización particular de los compuestos de fórmula general (Ic), de R1, R2, R3 y R4 tres de ellos son hidrógenos y el último se selecciona del grupo que consiste en H, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un cicloalquilo de C3-C6, un bicicloalquilo de C5-C6, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, y un cicloalquilo de C3-C6, preferiblemente del grupo que consiste en H, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, y CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, de manera aún más preferida del grupo que consiste en H, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3. En un modo de realización preferido, de R1, R2, R3 y R4 tres de ellos son hidrógenos y el último es un hidrógeno o un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, preferiblemente un hidrógeno o un metilo. Preferiblemente, R2, R3 y R4 son hidrógenos.

30 En un modo de realización particular de los compuestos de fórmula general (Ic), R6, R7, R9 y R11 son hidrógenos, y R8 y R10 se eligen independientemente del grupo que consiste en H, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un cicloalquilo de C3-C6, un perfluoroalquilo de C1-C5, preferiblemente del grupo que consiste en H y un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, de manera aún más preferida del grupo que consiste en H y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado. Preferiblemente, al menos uno de R8 y R10 es un hidrógeno. En un modo de realización preferida, R6, R7, R9 y R11 son hidrógenos, y R8 y R10 se eligen del grupo que consiste en H y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, preferiblemente de H y un metilo, siendo al menos uno de los dos un hidrógeno.

La presente invención se refiere en particular a compuestos tales como se han definido anteriormente, de fórmula general (Ic)

en la que,

40 - R1, R2, R3 y R4 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, un acilo de C1-C3, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, -CN, -CO₂H, y -CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C3:

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un hidrógeno,

45 siempre que al menos uno de R1 y R13 no sea un hidrógeno.

En un modo de realización particular de los compuestos de fórmula general (Ic),

- R2, R3, R4, R6, R7, R9, R10 y R11 son hidrógenos;

- R13 es H y R1 es un halógeno y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado; o

50 R13 es un metilo, y R1 se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado; y

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un hidrógeno.

En un modo de realización aún más particular de los compuestos de fórmula general (Ic),

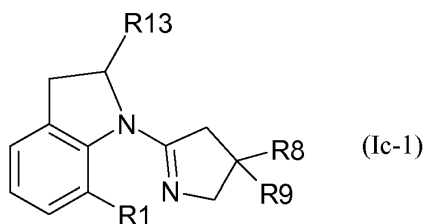
- R2, R3, R4, R6, R7, R9, R10 y R11 son hidrógenos;

- R13 es H y R1 es un metilo; o

R13 es un metilo, y R1 se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno y un metilo; y

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un metilo, siendo al menos uno de los dos un hidrógeno.

5 En otro modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, de fórmula (Ic-1) siguiente:



en la que R1, R8 y R9 son tales como se han definido anteriormente y R13 representa H o CH₃.

10 Preferiblemente, R9 es un hidrógeno y al menos un grupo de R1, R8 y R13 no es un hidrógeno. En un modo de realización, dos grupos de R1, R8 y R13 no son hidrógenos.

15 Preferiblemente, R1 se elige del grupo que consiste en H, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, y CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, de manera aún más preferida del grupo que consiste en H, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3. En particular, R1 se elige del grupo que consiste en H, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado. En particular, R1 es H o un metilo.

20 Preferiblemente, R8 se elige del grupo que consiste en H y un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, de manera aún más preferida del grupo que consiste en H y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado. En particular, R8 es H o un metilo.

En un modo de realización particular de los compuestos de fórmula general (Ic-1),

- R9 es un hidrógeno;

- R13 es H y R1 es un halógeno y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado; o

25 R13 es un metilo y R1 se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado; y

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un hidrógeno.

En un modo de realización aún más particular de los compuestos de fórmula general (Ic-1),

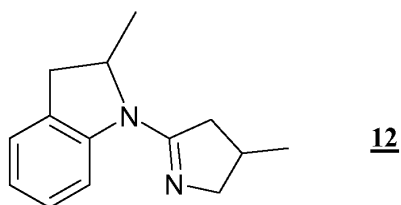
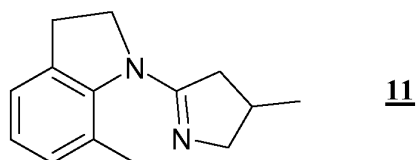
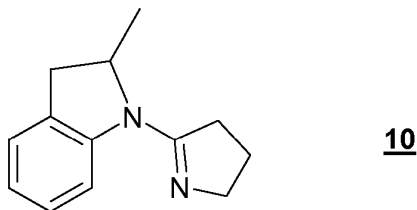
- R9 es un hidrógeno;

- R13 es H y R1 es un metilo; o

30 R13 es un metilo, y R1 se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno y un metilo; y

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un metilo, siendo al menos uno de los dos un hidrógeno.

En otro modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, elegidos de una de las fórmulas siguientes:



5 Los compuestos según la invención se pueden sintetizar por métodos conocidos por el experto en la técnica, descritos en la bibliografía a partir de compuestos disponibles en el comercio o preparados según técnicas conocidas por el experto en la técnica.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos tales como se han definido anteriormente, para su utilización para la prevención y/o tratamiento del síndrome metabólico.

10 Los compuestos de la invención, selectivos del receptor RI_1 de imidazolininas permiten no solamente disponer de compuestos carentes de efectos secundarios, en particular debidos a la interacción con el receptor α_2A tal como la sedación, que conservan un efecto hipotensor sino también permiten tratar en monoterapia todas las componentes del síndrome metabólico, a saber la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y obesidad abdominal, evitando así el uso de una asociación de 3 a 6 medicamentos generadora de efectos secundarios múltiples y de costes adicionales para los sistemas de seguro de enfermedad.

15 La monoterapia y la ausencia de efectos secundarios tales como la sedación observada en estudios con animales debería permitir la utilización de los compuestos de la invención en el contexto de la prevención del síndrome metabólico o de una o varias componentes del síndrome metabólico en pacientes con riesgo de una u otra de dichas componentes.

20 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos un compuesto definido anteriormente, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Por vehículo farmacéuticamente aceptable se entiende cualquier sustancia que no sea el principio activo de un medicamento. Su adición se destina a conferir características fisicoquímicas y/o bioquímicas para favorecer la administración por vía oral, sublingual, respiratoria, rectal, nasal, intestinal, parenteral, por inyección intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, u otras características de consistencia o gustativas particulares en el producto final, evitando preferiblemente las interacciones, químicas covalentes con los principios activos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de comprimidos simples o grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas de gelatina, tabletas sublinguales, cápsulas, tabletas, preparaciones inyectables, aerosoles, gotas nasales, supositorios, cremas, pomadas o geles dérmicos.

30 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del síndrome metabólico por administración en un paciente, en particular por vía oral, de una composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos un compuesto definido anteriormente, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una dosis eficaz.

En un modo de realización conveniente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, administrable por vía oral.

En un modo de realización conveniente, el principio activo de la composición farmacéutica administrable por vía oral definida anteriormente, está en una dosis comprendida de 1 mg/kg a 100 mg/kg en seres humanos.

Por debajo de 1 mg/kg, la dosis es demasiado baja para obtener una actividad en el tratamiento del síndrome metabólico, por encima de 100 mg/kg existe un riesgo de aparición de efectos secundarios.

5 Los ejemplos A y 1 a 5 y las figuras 1 a 8 que siguen ilustran la invención.

Parte Química

Abreviaturas utilizadas:

CDCl₃: Cloroformo deuterado

iPrOH: Isopropanol

10 Et₂O: Eter dietílico

POCl₃: Tricloruro de fósforo

TEA: Trietilamina

TMG: Tetrametilguanidina

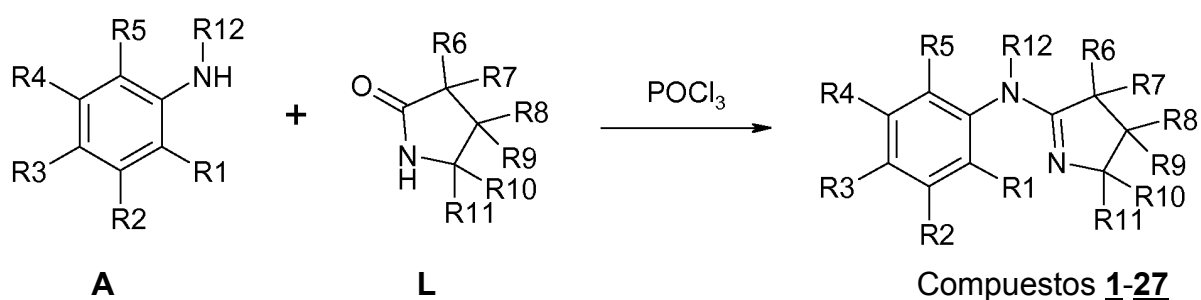
15 Todos los disolventes han sido purificados según los procedimientos estándar antes de la utilización. Se han realizado cromatografías de capa fina en placa de sílice 60F254 (Merck) y las manchas se han visualizado utilizando una lámpara de UV. Las cromatografías flash se han realizado sobre gel de sílice SI 60 (40-63 μm) como fase estacionaria. Los puntos de fusión (p.f.) se han determinado en capilares abiertos con un aparato Gallenkamp y son no corregidos. Los espectros RMN se han registrado en CDCl₃ o D₂O en un espectrómetro Bruker AV300. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento están expresadas en Hertz (Hz). Las abreviaturas utilizadas para las multiplicidades son las siguientes: m: multiplete no especificado, s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuadruplete, qn: quintuplete, hex: hexuplete, h: heptuplete. Los análisis elementales se han realizado en el servicio de microanálisis de la Universidad Louis Pasteur, Estrasburgo, Francia. Los resultados analíticos para C, H y N se indican con ± 0,4% de los valores teóricos calculados. Todos los compuestos diana se han probado en forma de hidrocioruro. Los hidrocioruros se han preparado por adición de una disolución etanólica de base (1 eq). Los hidrocioruros se han recristalizado en iPrOH-Et₂O.

20

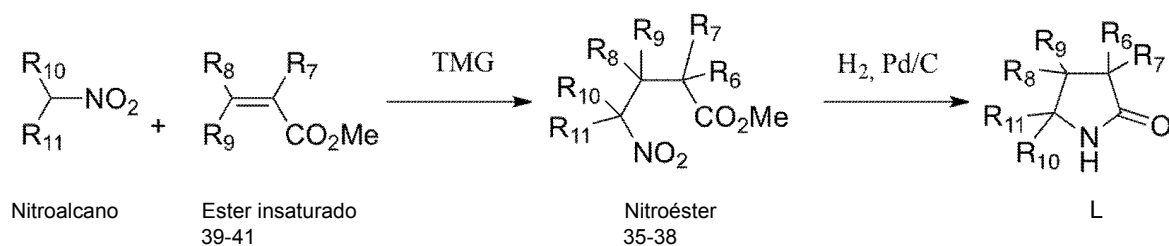
25

Ejemplo A: Procedimiento general para la preparación de las aminopirrolinas **1-27** de la invención

Los compuestos se sintetizan por reacciones de la lactama apropiada con la anilina correspondiente en presencia de POCl₃:



A.1: Procedimiento general para la síntesis de las lactamas **L (28-33)**:



A.1.1: Preparación de los nitroésteres **35-38**: procedimiento general

El éster α,β -insaturado (**39-41**) (1 eq.) se añadió al nitroalcano en exceso (5 eq.) bajo atmósfera de argón. Una cantidad catalítica de tetrametilguanidina (0,1 eq.) se añadió a la mezcla que se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El nitroalcano en exceso se destiló a presión reducida y el residuo se trató con HCl 2 N.

- 5 La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se lavó con agua, después con salmuera y finalmente se secó sobre Na₂SO₄ anhidro antes de que se evaporase el disolvente. El producto se destiló a presión reducida para dar nitroéster puro.

4-Nitro-butirato de metilo (**34**) producto comercial

3-Metil-4-nitro-butirato de metilo (**35**), Rdt de 85%, aceite incoloro, p.e. 69-70°C (3 mm de Hg);

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,47 (dd, 1H, 1/2-CH₂, J= 6,3, J= 12,6); 4,34 (dd, 1H, 1/2-CH₂, J= 6,3, J= 12,6); 3,69 (s, 3H, CH₃); 2,78 (qd, 1H, CH, J= 6,8, J= 13,5); 2,46 (dd, 1H, 1/2-CH₂, J= 6,7, J= 16,2); 2,35 (dd, 1H, 1/2-CH₂, J= 6,8, J= 16,2); 1,09 (d, 3H, CH₃, J= 6,8).

4-Metil-4-nitro-pentanoato de metilo (**36**), Rdt de 55%, aceite incoloro, p.e. 71-72°C (2,5 mm de Hg); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,37-2,23 (m, 4H, 2xCH₂); 1,59 (s, 6H, 2xCH₃).

- 15 3,3-Dimetil-4-nitro-butirato de metilo (**37**), Rdt de 48%, aceite incoloro, p.e. 70-71°C (1,5 mm de Hg); ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,52 (s, 2H, CH₂); 3,67 (s, 3H, CH₃); 2,45 (s, 2H, CH₂); 1,15 (s, 6H, 2xCH₃).

4-(2-Metil-propil)-4-nitro-pentanoato de metilo (**38**), Rdt de 45%, aceite

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,75 (m, 1 H); 3,69 (s, 3 H); 2,39-2,24 (m, 4 H); 1,85 (m, 2 H); 1,60 (m, 1 H); 0,95 (d, J = 7 Hz, 6 H).

- 20 A.1.2 Preparación de las lactamas L **30-33**:

El nitroéster **34-38** (100 mmoles) se disolvió en 250 ml de ácido acético glacial y se añadieron 500 mg de Pd-C 10%. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 12 h. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se disolvió después en 100 ml de etanol absoluto y se alcalinizó con trietilamina (TEA). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida; el residuo se diluyó en Et₂O y se añadió HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo dos veces con Et₂O. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El producto se purificó por destilación a presión reducida para conducir a las lactamas **30-33**.

- 25

Pirrolidin-2-ona (**28**) producto comercial

3-Metil-pirrolidin-2-ona (**29**) producto comercial

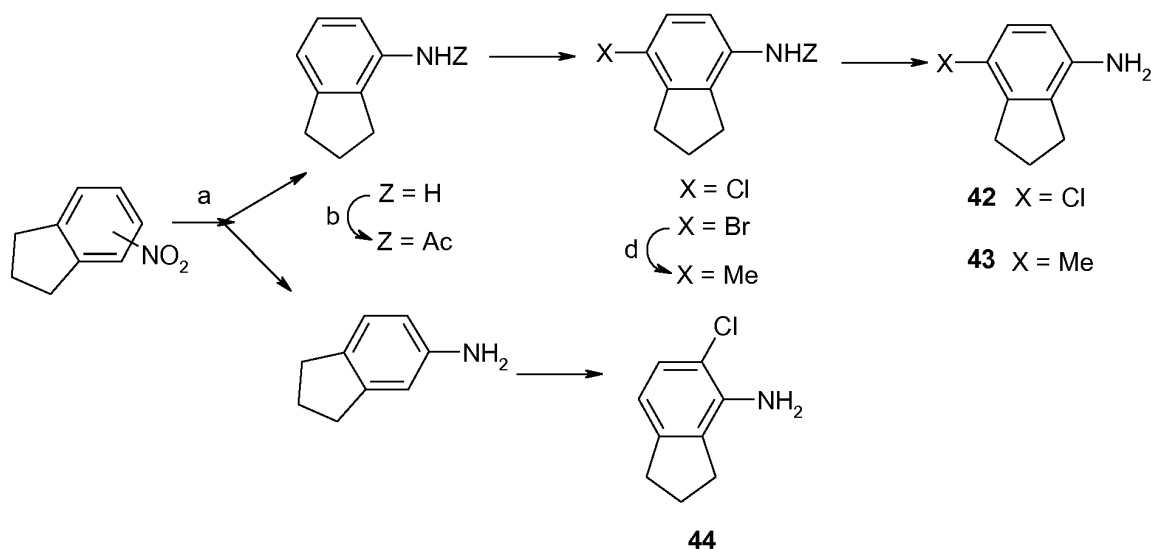
- 30 4-Metil-pirrolidin-2-ona (**30**). Rdt de 83%, aceite incoloro, (cristaliza posteriormente), p.e 103°C (6 mm de Hg); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,75 (br s, 1H, NH); 3,46 (dd, 1H, 1/2-CH₂, J= 7,6, J= 9,3); 2,93 (dd, 1H, 1/2-CH₂, J= 6,0, J= 9,5); 2,53-2,44 (m, 1H, CH); 2,46 (dd, 1H, 1/2-CH₂, J= 6,9, J= 16,3); 1,94 (dd, 1H, 1/2-CH₂, J= 7,0, J= 16,2); 1,10 (d, 3H, CH₃, J= 6,9).

- 35 5,5-Dimetil-pirrolidin-2-ona (**31**). Rdt de 61%, aceite incoloro, (cristaliza posteriormente), p.e. 85-88°C (2 mm de Hg); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,52 (br s, 1H, NH); 2,42 (t, 2H, CH₂, J= 8,0); 1,92 (t, 2H, CH₂, J= 8,0); 1,28 (s, 6H, 2xCH₃).

4,4-Dimetil-pirrolidin-2-ona (**32**). Rdt de 73%, aceite incoloro, (cristaliza posteriormente), p.e. 94-95°C (2 mm de Hg); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,68 (br s, 1H, NH); 3,06 (s, 2H, CH₂); 2,11 (s, 2H, CH₂); 1,16 (s, 6H, 2xCH₃).

5-(2-Metil-propil)-pirrolidin-2-ona (**33**). Rdt de 67%, aceite viscoso, ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,68 (m, 1 H); 3,75-3,70 (m, 1 H); 2,38-2,19 (m, 3 H); 1,72-1,60 (m, 2H); 1,68 (m, 1 H), 1,52-1,42 (m, 1 H); 1,36-1,26 (m, 1 H) 0,93 (d, J= 8 Hz, 6H).

- 40 A.1.3 Preparación de los derivados indanos **42-44**



a) Indan-4-ilamina e indan-5-ilamina

El nitroindano (mezcla comercial de los isómeros 4 y 5) se sometió a una hidrogenación en metanol con Pd/C 10% a temperatura ambiente durante 12 h. Los dos isómeros de indanilamina se separaron por cromatografía flash (AcOEt-hexano, 3-7) para proporcionar indan-4-ilamina (aceite de color marrón que cristaliza) con 53% de rendimiento e indan-5-ilamina (aceite de color marrón que cristaliza) con 40% de rendimiento.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (Indan-4-ilamina) δ 7,69 (d, 1H, Har, J= 8,1); 7,18 (t, 1H, Har, J= 8,1); 7,04 (d, 1H, Har, J= 8,0); 6,88 (br s, 2H, NH_2); 2,93 (t, 2H, CH_2 , J= 7,5); 2,84 (t, 2H, CH_2 , J=7,4); 2,11 (qn, 2H, CH_2 , J= 7,5)

b) Preparación del derivado indano **42**

Se disolvió la indan-4-ilamina en anhídrido acético puro a 0°C. El precipitado resultante que aparece rápidamente se filtró y lavó con agua. El producto se recuperó con un rendimiento de 90% (sólido blanco gris) y fue suficientemente puro para ser utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,73 (d, 1H, Har, J= 8,1); 7,15 (t, 1H, Har, J= 8,1); 7,02 (d, 1H, Har, J= 8,0); 6,96 (br s, 1H, NH); 2,95 (t, 2H, CH_2 , J= 7,5); 2,81 (t, 2H, CH_2 , J= 7,4); 2,18 (s, 3H, CH_3); 2,10 (qn, 2H, CH_2 , J= 7,5).

El producto obtenido anteriormente (1 g) se disolvió en 20 ml de ácido acético glacial y se añadió una disolución de cloro en ácido acético glacial recién preparada (1 eq). Después de 20 min se añadieron 30 ml de agua y la mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado que aparece se filtró y lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico, con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ al 20% y con agua. El producto se secó en desecador para conducir al compuesto 7-cloro-4-acetamidoindano con un rendimiento de 96% en forma de sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,72 (d, 1H, Har, J= 8,6); 7,12 (d, 1H, Har, J= 8,6); 7,0 (br s, 1H, NH); 2,99 (t, 2H, CH_2 , J= 7,5); 2,87 (t, 2H, CH_2 , J= 7,5); 2,16 (s, 3H, CH_3); 2,11 (cm, 2H, CH_2 , J= 7,5).

Se resuspendió el 7-cloro-4-acetamidoindano (1 g) en 50 ml de HCl 4 N y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se lavó con AcOEt, se alcalinizó con pastillas de NaOH hasta que el pH era ligeramente básico. La mezcla se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y se obtuvo la anilina **42** con un rendimiento casi cuantitativo.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,01 (d, 1H, Har, J= 8,4); 6,47 (d, 1H, Har, J= 8,4); 3,55 (br s, 2H, NH_2); 2,94 (t, 2H, CH_2 , J=7,5); 2,83 (t, 2H, CH_2 , J= 7,5); 2,13 (qn, 2H, CH_2 , J= 7,4).

c) Preparación del derivado indano **43**

El modo operatorio es el mismo que para la anilina 42 salvo que se utiliza bromo en lugar de cloro.

El compuesto 7-bromo-4-acetamidoindano se obtuvo con un rendimiento de 92% en forma de sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,65 (d, 1H, Har, J= 8,6); 7,28 (d, 1H, Har, J= 8,6); 6,89 (br s, 1H, NH); 2,97 (t, 2H, CH_2 , J= 7,6); 2,90 (t, 2H, CH_2 , J= 7,5); 2,18 (s, 3H, CH_3); 2,13 (qn, 2H, CH_2 , J= 7,6).

5 El compuesto 7-bromo-4-acetamidoindano se disolvió en dioxano (10 ml) y la mezcla se desgasificó y colocó en atmósfera de argón. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (10% en moles) y 5 ml de Na₂CO₃ 2 N desgasificado. Se añadió después trimetilboroxina (1,5 eq) a la mezcla con una jeringa y el conjunto se calentó a reflujo durante 10 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de agua y se filtró. La mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía flash (AcOEt-hexano; 3-7) para conducir al compuesto 7-metil-4-acetamidoindano con un rendimiento de 80% en forma de sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,57 (d, 1H, Har, J= 8,2); 6,96 (d, 1H, Har, J= 8); 6,89 (br s, 1H, NH); 2,86 (t, 2H, CH₂, J= 7,4); 2,82 (t, 2H, CH₂, J= 7,4); 2,22 (s, 3H, CH₃(ar)); 2,17 (s, 3H, CH₃); 2,10 (qn, 2H, CH₂, J= 7,5).

10 El 7-metil-4-acetamidoindano se hidrolizó de la misma manera que el 7-cloro-4-acetamidoindano anterior. El compuesto **43** se obtuvo en forma de aceite marrón con un rendimiento de 95%.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,81 (d, 1H, Har, J= 7,7); 6,46 (d, 1H, Har, J= 7,8); 3,44 (br s, 2H, NH₂); 2,84 (t, 2H, CH₂, J= 7,5); 2,76 (t, 2H, CH₂, J= 7,4); 2,18 (s, 3H, CH₃(ar)); 2,12 (qn, 2H, CH₂, J= 7,5).

d) Preparación del derivado **44**

15 El protocolo utilizado es el mismo que para el derivado **42**, pero partiendo de indan-5-ilamina.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,11 (s, 1H, Har); 6,72 (s, 1H, Har); 3,92 (br s, 2H, NH₂); 2,81 (t, 4H, 2xCH₂, J= 7,5); 2,03 (qn, 2H, CH₂, J= 7,4).

A.1.4 Preparación de las aminopirrolinas **1-27**

20 Una disolución de lactama **28-33** apropiada (5 mmoles) y derivado anilínico elegido se preparó en dicloroetano (10 ml) en atmósfera de argón. Se añadió POCl₃ (1 eq) gota a gota a la mezcla, que se calentó después a 60°C durante 6 h. La mezcla se enfrió e hidrolizó con 5 ml de una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía flash (3% de TEA en AcOEt) para conducir a una de las aminopirrolinas **1-27**.

25 Los productos obtenidos se caracterizan a continuación por su espectro de RMN.

Hidrocloreto de (3-cloro-2-metil-fenil)-(4-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**1**).

30 ¹H NMR (D₂O) δ 7,45 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,25 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,20 (t, 1H, Har, J= 7,8); 3,73-3,68 (m, 1H, 1/2 CH₂); 3,22-3,16 (m, 2H, 1/2 CH₂ + CH); 2,77-2,71 (m, 2H, CH₂); 2,22 (s, 3H, CH₃); 1,10 (d, 3H, CH₃, J= 6,5). ¹³C NMR (D₂O) δ 169,1; 135,5; 133,4; 132,3; 130,1; 128,1; 125,3; 54,2; 37,9; 29,5; 18,1; 14,2. Anal. (C₁₂H₁₅ClN₂·HCl) C, H, N.

Hidrocloreto de (3-cloro-2-metil-fenil)-(5-(2-metil-propil)-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**2**).

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,54 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,36 (m, 2 H), 4,12 (m, 1 H), 3,18 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,95 (s, 1 H), 1,66 (m, 2H), 1,46 (m, 1 H), 0,95 (d, 6H, J = 8 Hz). ¹³C-NMR δ (100 MHz, MeOH-d₄) δ 131,2, 129,4, 126,5, 61,6, 61,4, 31,5, 31,4, 27,9, 27,8, 26,2, 23,6, 23,5, 22,6, 22,4, 15,2

35 MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₂ClN₂: 265. Encontrado: 265

Hidrocloreto de (2,6-dimetil-fenil)-(5-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**3**). (no comprendido en la invención)

40 ¹H NMR (D₂O) δ 7,24 (d, 1H, Har, J= 7,6); 7,17 (t, 1H, Har, J= 7,7); 7,06 (d, 1H, Har, J= 7,6); 4,02 (h, 1H, CH, J= 6,4); 3,09-2,97 (m, 2H, CH₂); 2,37-2,31 (m, 1H, 1/2 CH₂); 2,24 (s, 3H, CH₃); 2,08 (s, 3H, CH₃); 1,86-1,75 (m, 1H, 1/2 CH₂); 1,13 (d, 3H, CH₃, J= 6,4). ¹³C NMR (D₂O) δ 168,2; 139,2; 133,5; 133,1; 131,2; 126,6; 124,0; 56,2; 43,8; 37,0; 28,6; 24,9; 17,2. Anal. (C₁₃H₁₈N₂·HCl) C, H, N.

Hidrocloreto de (3-cloro-2-metil-fenil)-(5-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**4**).

45 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,41 (d, 1H, Har, J= 7,8); 7,23 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,18 (t, 1H, Har, J=7,8); 4,02 (h, 1H, CH, J= 6,4); 3,11-3,05 (m, 2H, CH₂); 2,38-2,30 (m, 1H, 1/2 CH₂); 2,25 (s, 3H, CH₃); 2,11 (s, 3H, CH₃); 1,88-1,78 (m, 1H, 1/2 CH₂); 1,13 (d, 3H, CH₃, J= 6,4). ¹³C NMR (D₂O) δ 168,7; 139,5; 133,4; 132,8; 130,5; 126,8; 123,7; 56,2; 32,3; 30,5; 29,7; 24,9; 20,2. Anal. (C₁₂H₁₅ClN₂, HCl) C, H, N.

Hidrocloreto de Indan-4-*i*-1-(5-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**5**).

¹H NMR (D₂O) δ 7,28 (d, 1H, Har, J= 7,5); 7,21 (t, 1H, Har, J= 7,6); 7,02 (d, 1H, Har, J= 7,6); 4,07 (h, 1H, CH, J= 6,4); 3,04-2,88 (m, 2H, CH₂); 2,88 (t, 2H, CH₂, J= 7,5); 2,74 (t, 2H, CH₂, J= 7,4); 2,37 (m, 1H, 1/2 CH₂); 2,00 (qn, 2H,

CH₂, J= 7,3); 1,83-1,75 (m, 1H, 1/2 CH₂); 1,17 (d, 3H, CH₃, J= 6,4). ¹³C NMR (D₂O) δ 168,0; 147,6; 140,3; 130,7; 127,9; 125,0; 122,6; 56,8; 32,6; 30,1; 29,9; 28,2; 24,8; 19,9. Anal. (C₁₄H₁₈N₂.HCl) C, H, N.

Hidrocloruro de (2,3-dimetil-fenil)-(5-metil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**6**).

- 5 ¹H NMR (D₂O) δ 7,24 (d, 1H, Har, J= 7,6); 7,17 (t, 1H, Har, J= 7,7); 7,06 (d, 1H, Har, J= 7,6); 4,02 (h, 1H, CH, J= 6,4); 3,09-3,01 (m, 2H, CH₂); 2,39-2,29 (m, 1H, 1/2 CH₂); 2,24 (s, 3H, CH₃); 2,08 (s, 3H, CH₃); 1,85-1,78 (m, 1H, 1/2 CH₂); 1,13 (d, 3H, CH₃, J= 6,4). ¹³C NMR (D₂O) δ 168,2; 139,2; 133,5; 133,1; 131,2; 126,6; 124,0; 56,2; 43,8; 37,0; 28,6; 24,9; 17,2. Anal. (C₁₃H₁₈N₂.HCl) C, H, N.

Hidrocloruro de Indan-4-il-(4-metil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**7**).

- 10 ¹H NMR (D₂O) δ 7,28 (d, 1H, Har, J= 7,5); 7,21 (t, 1H, Har, J= 7,6); 7,03 (d, 1H, Har, J= 7,5); 3,70 (dd, 1H, 1/2 CH₂, J= 10,8, J= 7,8); 3,19 (dd, 1H, 1/2 CH₂, J= 11, J= 6); 3,17-3,11 (m, 1H, 1/2 CH₂); 2,89 (t, 2H, CH₂, J= 7,4); 2,74 (t, 2H, CH₂, J= 7,4); 2,68-2,61 (m, 2H, CH + 1/2 CH₂); 2,01 (qn, 2H, CH₂, J= 7,5); 1,10 (d, 3H, CH₃, J= 7). ¹³C NMR (D₂O) δ 168,3; 147,6; 140,2; 130,5; 127,9; 124,9; 122,5; 54,1; 37,8; 32,6; 29,9; 29,5; 24,7; 17,6. Anal. (C₁₄H₁₈N₂.HCl) C, H, N.

Hidrocloruro de (7-cloro-indan-4-il)-(4-metil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**8**).

- 15 ¹H NMR (D₂O) δ 7,22 (d, 1H, Har, J= 8,3); 7,01 (d, 1H, Har, J= 8,4); 3,70 (dd, 1H, 1/2 CH₂, J= 10,9, J= 7,7); 3,20 (dd, 1H, 1/2 CH₂, J= 10,9, J= 7,2); 3,15-3,09 (m, 1H, 1/2 CH₂); 2,93 (t, 2H, CH₂, J= 7,6); 2,82 (t, 2H, CH₂, J= 7,5); 2,69-2,61 (m, 2H, CH + 1/2 CH₂); 2,04 (qn, 2H, CH₂, J= 7,6); 1,08 (d, 3H, CH₃, J= 6,8). ¹³C NMR (D₂O) δ 168,5; 145,2; 142,4; 130,4; 129,1; 127,8; 124,5; 54,2; 37,9; 32,2; 30,9; 29,5; 23,8; 17,7. Anal. (C₁₄H₁₇ClN₂.HCl) C, H, N.

Hidrocloruro de (7-metil-indan-4-il)-(4-metil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**9**).

- 20 ¹H NMR (D₂O) δ 7,06 (d, 1H, Har, J= 8); 6,95 (d, 1H, Har, J= 8); 3,7 (dd, 1H, 1/2 CH₂, J= 10,8, J= 7,7); 3,21-3,09 (m, 2H, 1/2 CH₂ + CH); 2,82 (t, 2H, CH₂, J= 7,5); 2,75 (t, 2H, CH₂, J= 7,5); 2,70-2,64 (m, 2H, CH₂); 2,19 (s, 3H, CH₃); 2,01 (qn, 2H, CH₂, J= 7,5); 1,09 (d, 3H, CH₃, J= 6,7). ¹³C NMR (D₂O) δ 168,4; 145,9; 139,8; 135,2; 132,4; 128,5; 128,1; 122,8; 54,0; 37,8; 31,3; 30,1; 29,6; 24,2; 18,1; 17,7. Anal. (C₁₅H₂₀N₂.HCl) C, H, N.

Hidrocloruro de 1-(3,4-dihidro-2*H*-pirrol-5-il)-2-metilindolina (**10**).

- 25 ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,44-7,29 (m, 4H); 4,74 (m, 1 H); 3,86 (m, 2 H); 6,62-3,56 (m, 2 H); 3,29-3,23 (1 H); 2,88-2,84 (m, 1 H); 2,41-2,32 (m, 2 H); 1,35 (d, 3 H, J = 5 Hz). C-NMR δ (100 MHz, MeOH-d₄) δ 116,7; 140,5; 134,5; 129,3; 128,0; 127,9; 117,0; 61,8; 37,0; 33,1; 22,1; 19,3.

MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇N₂: 201. Encontrado: 201

Hidrocloruro de 7-metil-1-(3-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-5-il)indolina (**11**).

- 30 ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,28-7,20 (m, 3 H); 4,282-4,24 (m, 2 H); 3,98-3,93 (m, 1 H); 3,46-3,39 (m, 2 H); 3,23-3,20 (m, 2 H); 2,95-84 (m, 2 H); 2,29 (s, 3 H); 1,26 (d, 3 H, J = 8 Hz). ¹³C-NMR δ (100 MHz, MeOH-d₄) δ 168,4; 140,1; 137,8; 131,9; 129,5; 128,8; 124,3; 57,0, 56,2; 54,9; 41,2; 31,6; 31,0; 19,4; 18,7.

MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₉N₂: 215. Encontrado: 215.

Hidrocloruro de 2-metil-1-(3-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-5-il)indolina (mezcla de *diastereoisómeros*) (**12**).

- 35 Aceite, ¹H-NMR (400 MHz, acetona-d₆) δ 7,43-7,17 (m, 4 H); 5,30-5,28 (m, 1 H); 3,96-3,85 (m, 2 H); 3,53-3,27 (m, 3 H); 2,91-2,74 (m, 3 H); 1,32-1,04 (m, 6 H). ¹³C-NMR δ (100 MHz, acetona-d₆) δ 164,9 (164,4); 140,7; 134,2; 128,7; 127,4; 116,7 (116,6); 61,2 (61,1); 40,6 (40,4); 31,7; 30,4); 25,7; 19,9 (19,8); 18,0

MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₉N₂: 215. Encontrado: 215.

Hidrocloruro de (2-clorofenil)-(5-metil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**13**). (no comprendido en la invención)

- 40 p.f. 173-4°C. ¹H NMR (D₂O) δ 7,67 (m, 1H, Har); 7,50-7,53 (m, 3H, Har); 4,21 (m, 1H, CH); 3,18 (m, 2H, CH₂); 2,51 (m, 1H, 1/2 CH₂); 1,94 (m, 1H, 1/2 CH₂); 1,30 (d, 3H, CH₃). ¹³C NMR (D₂O) δ 168,1; 132,5; 131,4; 131,3; 131,0; 129,3; 128,6; 57,9; 30,9; 28,8; 20,5. Anal. (C₁₁H₁₃ClN₂.HCl) C, H, N.

Hidrocloruro de (2-fluoro-5-metil-fenil)-(5-metil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**14**). (no comprendido en la invención)

- 45 ¹H NMR (D₂O) δ 7,20-7,09 (m, 3H, Har); 4,11 (hex, 1H, CH, J= 6,8); 3,09-2,98 (m, 2H, CH₂); 2,42-2-37 (m, 1H, 1/2 CH₂); 2,25 (s, 3H, CH₃); 1,85-1,73 (m, 1H, 1/2 CH₂); 1,08 (d, 3H, CH₃, J= 6,5). ¹³C NMR (D₂O) δ 168,4; 154,3 (d, J¹_C

$F=244,5$); 135,7; 130,9; 126,9; 121,6 (d, $J_{C-F}^2=13,2$); 116,4 (d, $J_{C-F}^2=19,5$); 57,2; 30,5; 28,1; 21,3; 19,7. ^{19}F NMR (D_2O) δ -128,3. Anal. ($C_{12}H_{15}FN_2.HCl$) C, H, N.

Hidrocloreto de (2-cloro-5-metil-fenil)-(5-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**15**). (no comprendido en la invención)

5 1H NMR (D_2O) δ 7,38 (dd, 1H, Har, $J=3,1, J=7,8$); 7,18 (d, 1H, Har, $J=2,9$); 7,16 (dd, 1H, Har, $J=3,0, J=7,7$); 4,09-3,96 (m, 1H, CH); 3,07-2,94 (m, 2H, CH_2); 2,41-2,33 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,24 (s, 3H, CH_3); 1,82-1,72 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,16 (d, 3H, CH_3 , $J=6,3$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,5; 139,4; 131,2, 130,2; 128,0; 126,8; 124,4; 57,1; 30,2; 28,1; 19,8; 19,7. Anal. ($C_{12}H_{15}ClN_2.HCl$) C, H, N

Hidrocloreto de (4-fluoro-2-metil-fenil)-(5-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**16**). (no comprendido en la invención)

10 1H NMR (D_2O) δ 7,22 (dd, 1H, Har, $J=5,4, J=8,7$); 7,09 (dd, 1H, Har, $J=2,9, J=8,7$); 7,0 (dt, 1H, Har, $J=2,9, J=8,8$); 4,14 (hex, 1H, CH, $J=6,7$); 3,11-3,03 (m, 2H, CH_2); 2,45-2,97 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,17 (s, 3H, CH_3); 1,81-1,74 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,11 (d, 3H, CH_3 , $J=6,4$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 169,8; 161,9 (d, $J_{C-F}^1=248,8$); 137,8 (d, $J_{C-F}^3=9,2$); 129,3 (d, $J_{C-F}^4=2,8$); 128,3 (d, $J_{C-F}^3=9,6$); 117,5 (d, $J_{C-F}^2=22,7$); 114,2 (d, $J_{C-F}^2=23,0$); 55,6; 31,5; 28,8; 19,7; 19,5. ^{19}F NMR (D_2O) δ -113,4. Anal. ($C_{12}H_{15}FN_2.HCl$) C, H, N.

15 Hidrocloreto de (5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-il)-(5-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**17**). (no comprendido en la invención)

1H NMR (D_2O) δ 7,17 (d, 2H, Har, $J=7$); 7,03 (t, 1H, Har, $J=7,1$); 4,06-4,00 (m, 1H, CH); 3,04-2,97 (m, 2H, CH_2); 2,72 (t, 2H, CH_2 , $J=5,7$); 2,51 (t, 2H, CH_2 , $J=5,9$); 2,40-2,32 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,81-1,61 (m, 5H, 1/2 CH_2+2xCH_2); 1,15 (d, 3H, CH_3 , $J=6,4$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,6; 140,1; 133,9; 133,0; 130,2; 126,6; 123,6; 56,6; 29,9; 28,9; 28,2; 24,1; 22,1; 22,0; 19,8. Anal. ($C_{15}H_{20}N_2.HCl$) C, H, N.

20 Hidrocloreto de Indan-5-il-(5-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**18**). (no comprendido en la invención)

1H NMR (D_2O) δ 7,26 (d, 1H, Har, $J=8,0$); 7,08 (d, 1H, Har, $J=1,5$); 6,96 (dd, 1H, Har, $J=1,9, J=7,9$); 4,03 (h, 1H, CH, $J=6,6$); 2,99-2,92 (m, 2H, CH_2); 2,80 (t, 4H, $2xCH_2$, $J=7,5$); 2,35-2,29 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,97 (qn, 2H, CH_2 , $J=7,5$); 1,79-1,71 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,16 (d, 3H, CH_3 , $J=6,4$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 167,7; 145,7; 145,1; 132,7; 125,5; 121,9; 120,1; 56,9; 32,3; 32,0; 30,4; 28,0; 25,3; 19,8. Anal. ($C_{14}H_{18}N_2.HCl$) C, H, N.

25 Hidrocloreto de (6-cloro-indan-5-il)-(5-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**19**). (no comprendido en la invención)

1H NMR (D_2O) δ 7,18 (s, 1H, Har); 6,91 (s, 1H, Har); 4,07 (h, 1H, CH, $J=6,6$); 2,97-2,90 (m, 2H, CH_2); 2,81 (t, 4H, $2xCH_2$, $J=7,5$); 2,36-2,28 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,97 (qn, 2H, CH_2 , $J=7,5$); 1,79-1,71 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,63 (d, 3H, CH_3 , $J=6,4$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,5; 145,3; 145,9; 133,4; 127,5; 122,7; 121,6; 57,2; 32,2; 31,8; 30,6; 27,9; 25,5; 21,1. Anal. ($C_{14}H_{17}ClN_2.HCl$) C, H, N.

30 Hidrocloreto de (7-cloro-indan-4-il)-(5-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**20**).

1H NMR (D_2O) δ 7,22 (d, 1H, Har, $J=8,3$); 7,01 (d, 1H, Har, $J=8,4$); 4,05 (h, 1H, CH, $J=6,4$); 3,05-2,99 (m, 2H, CH_2); 2,93 (t, 2H, CH_2 , $J=7,6$); 2,81 (t, 2H, CH_2 , $J=7,5$); 2,40-2,32 (m, 1H, 1/2 CH_2); 2,03 (qn, 2H, CH_2 , $J=7,6$); 1,82-1,77 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,17 (d, 3H, CH_3 , $J=6,4$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,4; 145,1; 142,5; 130,5; 129,2; 127,8; 124,4; 56,8; 32,6; 30,1; 29,9; 28,2; 24,8; 19,9. Anal. ($C_{14}H_{18}ClN_2.HCl$) C, H, N.

35 Hidrocloreto de (2,3-dimetil-fenil)-(4-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**21**).

1H NMR (D_2O) δ 7,21 (d, 1H, Har, $J=7,7$); 7,16 (t, 1H, Har, $J=7,7$); 7,03 (d, 1H, Har, $J=7,6$); 3,71-3,65 (m, 1H, 1/2 CH_2); 3,23-3,17 (m, 2H, 1/2 CH_2+CH); 2,74-2,70 (m, 2H, CH_2); 2,30 (s, 3H, CH_3); 2,11 (s, 3H, CH_3); 1,12 (s, 6H, $2xCH_3$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,7; 139,5; 133,4; 132,8; 130,5; 126,8; 123,7; 54,5; 43,7; 37,0; 25,6; 19,4; 12,3. Anal. ($C_{13}H_{18}N_2.HCl$) C, H, N.

40 Hidrocloreto de Indan-5-il-(4-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**22**). (no comprendido en la invención)

1H NMR (D_2O) δ 7,26 (d, 1H, Har, $J=8,0$); 7,08 (d, 1H, Har, $J=1,5$); 6,96 (dd, 1H, Har, $J=1,9, J=7,9$); 4,03 (h, 1H, CH, $J=6,6$); 2,97-2,93 (m, 2H, CH_2); 2,80 (t, 4H, $2xCH_2$, $J=7,5$); 2,35-2,29 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,97 (qn, 2H, CH_2 , $J=7,5$); 1,79-1,71 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,16 (d, 3H, CH_3 , $J=6,4$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 167,7; 145,7; 145,1; 132,7; 125,5; 121,9; 120,1; 56,9; 32,3; 32,0; 30,4; 28,0; 25,3; 19,8. Anal. ($C_{14}H_{18}N_2.HCl$) C, H, N.

45 Hidrocloreto de (5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-il)-(4-metil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (**23**). (no comprendido en la invención)

50 1H NMR (D_2O) δ 7,17 (d, 2H, Har, $J=7$); 7,03 (t, 1H, Har, $J=7,1$); 4,07-3,99 (m, 1H, CH); 3,04-2,96 (m, 2H, CH_2); 2,72 (t, 2H, CH_2 , $J=5,7$); 2,51 (t, 2H, CH_2 , $J=5,9$); 2,39-2,33 (m, 1H, 1/2 CH_2); 1,81-1,61 (m, 5H, 1/2 CH_2+2xCH_2); 1,15 (d, 3H, CH_3 , $J=6,4$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,6; 140,1; 133,9; 133,0; 130,2; 126,6; 123,6; 56,6; 29,9; 28,9; 28,2; 24,1; 22,1; 22,0; 19,8. Anal. ($C_{15}H_{20}N_2.HCl$) C, H, N.

Hidrocloruro de Indan-4-il-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**24**). (no comprendido en la invención)

^1H NMR (D_2O) δ 7,27 (t, 1H, Har, J= 8); 7,19 (d, 1H, Har, J= 7,5); 7,01 (d, 1H, Har, J= 7,6); 3,08 (t, 2H, CH_2 , J= 7,9); 2,88 (t, 2H, CH_2 , J= 7,5); 2,76 (t, 2H, CH_2 , J= 7,6); 2,13-1,95 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 1,27 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 166,7; 147,5; 140,3; 130,6; 127,9; 125,0; 122,7; 64,7; 34,3; 32,6; 30,0; 29,7; 26,8; 24,8. Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{HCl}$) C, H, N.

Hidrocloruro de (3-cloro-2-metil-fenil)-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**25**). (no comprendido en la invención)

^1H NMR (D_2O) δ 7,40 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,21 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,18 (t, 1H, Har, J= 7,8); 3,08 (t, 2H, CH_2 , J= 7,6); 2,19 (s, 3H, CH_3); 1,95 (t, 2H, CH_2 , J= 7,8); 1,26 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 166,7; 135,5; 133,4; 130,1; 128,1; 125,3; 65,0; 37,4; 29,6; 26,8; 24,9. Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{HCl}$) C, H, N.

Hidrocloruro de (2,3-dimetil-fenil)-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**26**). (no comprendido en la invención)

^1H NMR (D_2O) δ 7,24 (d, 1H, Har, J= 7,6); 7,17 (t, 1H, Har, J= 7,7); 7,06 (d, 1H, Har, J= 7,6); 3,32 (s, 2H, CH_2); 2,87 (s, 2H, CH_2); 2,25 (s, 3H, CH_3); 2,09 (s, 3H, CH_3); 1,16 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (D_2O) δ 168,7; 139,5; 133,4; 132,8; 130,5; 126,8; 123,7; 59,2; 43,7; 37,0; 25,6; 19,4; 12,3. Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{HCl}$) C, H, N.

Hidrocloruro de (3-cloro-2-metil-fenil)-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)-amina (**27**). (no comprendido en la invención)

^1H NMR (D_2O) δ 7,45 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,25 (d, 1H, Har, J= 7,9); 7,20 (t, 1H, Har, J= 7,8); 3,70 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2$); 3,19 (m, 2H, $1/2\text{CH}_2 + \text{CH}$); 2,74 (m, 2H, CH_2); 2,22 (s, 3H, CH_3); 1,10 (d, 3H, CH_3 , J= 6,5). ^{13}C NMR (D_2O) δ 169,1; 135,5; 133,4; 130,1; 128,1; 125,3; 54,2; 37,9; 29,5; 18,1; 14,2. Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{HCl}$) C, H, N.

20 Descripción de las figuras

La figura 1A muestra los estudios de competición de la unión de [^{125}I]-PIC ([^{125}I]para-yodoclonidina) en membranas de células 3T3 y la 1B muestra los estudios de competición de la unión de [^{125}I]-PIC en membranas de células PC12 producidas de acuerdo con el ejemplo 1.3. Cada punto es la media de 2 a 4 experimentos realizados por triplicado.

Figura 1A: el eje de ordenadas representa la unión específica de [^{125}I]-PIC y el eje de abscisas representa $\log[\text{M}]$ de clonidina (cuadrados) y compuesto 1 según la invención (triángulos).

Figura 1B: el eje de ordenadas representa la unión específica de [^{125}I]-PIC y el eje de abscisas representa $\log[\text{M}]$ del compuesto 1.

La figura 2 muestra el efecto del compuesto 1 según la invención en dosis de 3 $\mu\text{moles/l}$ sobre la secreción de adiponectina medido en ausencia o en presencia de efaroxan en dosis de 100 $\mu\text{moles/l}$ de acuerdo con el ejemplo 1.4.

*** $p < 0,001$ respecto al control; ### $p < 0,001$ respecto al compuesto 1.

El eje de ordenadas representa la secreción de adiponectina expresada en ng/ml/mg de proteínas.

El eje de abscisas representa de izquierda a derecha: histograma negro: grupo control, histograma blanco: grupo tratado con Efaroxan (100 $\mu\text{moles/ml}$), histograma gris: grupo tratado con el compuesto 1 (3 $\mu\text{moles/ml}$), e histograma sombreado: grupo tratado con el compuesto 1 (3 $\mu\text{moles/ml}$) + Efaroxan (100 $\mu\text{moles/ml}$).

La figura 3 muestra la lista de los sistemas en los que el desplazamiento de la unión específica por el compuesto 1 se ha medido según el ejemplo 3.

Las figuras 4A a 4C muestran los efectos de un tratamiento agudo con el compuesto 1 a una dosis de 10 mg/kg (i.v.) sobre los parámetros hemodinámicos y la actividad simpática de ratas Sprague-Dawley anestesiadas con uretano (1,5 g/kg , i. p.) de acuerdo con el ejemplo 4.

La figura 4A muestra la variación de la actividad renal simpática en función del tiempo.

Eje de ordenadas: medida de la actividad simpática renal.

Eje de abscisas: tiempo en minutos (la flecha muestra el tiempo de administración del compuesto 1).

La figura 4B muestra la variación de presión arterial en mm de Hg en función del tiempo. Los círculos negros representan la presión arterial media; los losanges negros con las puntas hacia arriba representan la presión arterial sistólica y los losanges negros con las puntas hacia abajo representan la presión arterial diastólica.

Eje de ordenadas: medida de la presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAD).

Eje de abscisas: tiempo en minutos (la flecha muestra el tiempo de administración del compuesto 1).

La figura 4C muestra la variación de la frecuencia cardíaca (FC) en lpm (latidos por minuto) en función del tiempo.

Eje de ordenadas: frecuencia cardíaca (HR) expresada en latidos por minuto (lpm)

Eje de abscisas: tiempo en minutos (la flecha muestra el tiempo de administración del compuesto 1).

- 5 Las figuras 5A y 5B muestran los efectos de un tratamiento crónico con el compuesto 1 (20 mg/kg/d en agua potable) sobre el peso corporal (figura 5A) y la ingesta de alimentos (figura 5B), en ratas SHHF (spontaneously hypertensive, heart failure, insuficiencia cardíaca espontáneamente hipertensiva), durante las 12 semanas de tratamiento medidos de acuerdo con el ejemplo 5.

Figura 5A: ordenadas: peso corporal en gramos; abscisas: tiempo en semanas.

- 10 Los cuadrados negros representan los controles y los círculos negros representan el grupo tratado con el compuesto 1. ***: $p < 0,001$ (ANOVA de 2 factores).

Figura 5B: ordenadas: ingesta de alimentos en gramos/rata/día; abscisas: tiempo en semanas.

Los cuadrados negros representan los controles y los círculos negros representan el grupo tratado con el compuesto 1. ***: $p < 0,001$ (ANOVA de 2 factores).

- 15 Las figuras 6A y 6B muestran los efectos de 12 semanas de tratamiento con el compuesto 1 (20 mg/kg/d en agua potable) sobre la presión arterial (figura 6A) y la frecuencia cardíaca (figura 6B) en ratas SHHF medidos de acuerdo con el ejemplo 5.

Al final del tratamiento, las ratas SHHF fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (50 mg/kg/i.p.), traqueotomizadas y ventiladas con aire ambiente.

- 20 La presión arterial y la frecuencia cardíaca se registraron a través de un catéter insertado en la arteria femoral izquierda.

Figura 6A: ordenadas: Presión arterial en mm de Hg; de izquierda a derecha: presión arterial diastólica (PAD), presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial media (PAM). Los histogramas en negro representan el grupo control, los histogramas en blanco representan el grupo tratado con el compuesto 1, *: $p < 0,05$ (prueba t de Student).

- 25 Figura 6B: ordenadas: frecuencia cardíaca (FC) expresada en latidos por minuto (lpm); el histograma en negro representa el grupo control, el histograma en blanco representa el grupo tratado con el compuesto 1.

Las figuras 7A a 7C muestran los efectos de un tratamiento de 12 semanas con el compuesto 1 (20 mg/kg/d en agua potable) sobre el colesterol total plasmático (figura 7A), triglicéridos (figura 7B) y ácidos grasos libres (figura 7C) en el plasma de las ratas SHHF medidos de acuerdo con el ejemplo 5.

- 30 Al final del tratamiento, las ratas SHHF fueron anestesiadas con isoflurano (2,5%) tras un ayuno de 18 h y se obtuvieron muestras sanguíneas a partir de la vena caudal.

Figura 7A: ordenadas: colesterol total (mmoles/l); histograma negro: grupo control, e histograma blanco: grupo tratado con el compuesto 1. ****: $p < 0,0001$ (prueba t de Student).

- 35 Figura 7B: ordenadas: triglicéridos (mmoles/l); histograma negro: grupo control, e histograma blanco: grupo tratado con el compuesto 1. **: $p < 0,01$;

Figura 7C: ordenadas: ácidos grasos libres (mmoles/l); histograma negro: grupo control, e histograma blanco: grupo tratado con el compuesto 1.

Las figuras 8A a 8G muestran los efectos del tratamiento de 12 semanas con el compuesto 1 (20 mg/kg/d en agua potable) sobre el metabolismo de la glucosa en ratas SHHF medidos de acuerdo con el ejemplo 5.

- 40 Al final del tratamiento, las ratas SHHF fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.) tras 18 h de ayuno. Se insertó un catéter en la vena femoral izquierda para tomar las muestras sanguíneas para los diferentes análisis cuantitativos. Para realizar la prueba de tolerancia a la glucosa, se administró una disolución de glucosa (0,5 g/kg, iv) y las concentraciones plasmáticas de glucosa se determinaron después de 3, 6, 10, 15, 30 y 45 minutos.

- 45 Figura 8A: ordenadas: glucosa (mmoles/l); histograma negro: grupo control, histograma blanco: grupo tratado con compuesto 1.

Figura 8B: ordenadas: insulina (ng/l); histograma negro: grupo control, histograma blanco: grupo tratado con compuesto 1. ****: $p < 0,0001$ (prueba t de Student).

Figura 8C: ordenadas: (índice HOMA de resistencia a la insulina); histograma negro: grupo control, histograma blanco: grupo tratado con compuesto 1. ****: $p < 0,0001$ (prueba t de Student).

Figura 8D: ordenadas: glucagón; histograma negro: grupo control, histograma blanco: grupo tratado con compuesto 1. *: $p < 0,05$ (prueba t de Student).

5 Figura 8E: ordenadas: adiponectina ($\mu\text{g/ml}$); histograma negro: grupo control, histograma blanco: grupo tratado con el compuesto 1. ****: $p < 0,0001$ (prueba t de Student).

Figura 8F: ordenadas: tiempo en minutos (cuadrados negros: grupo control, círculos blancos: grupo tratado con el compuesto 1).

10 Figura 8G: ordenadas: Area bajo la curva (AUC) después de la prueba de tolerancia a la glucosa; histograma negro: grupo control, histograma blanco: grupo tratado con el compuesto 1. ***: $p < 0,001$ (prueba t de Student).

La Figura 9 da los efectos farmacológicos de los compuestos 1-27 de la invención sobre la presión arterial media (PAM) y sobre la frecuencia cardíaca (FC) en ratas normotensas anestesiadas, medidos de acuerdo con el ejemplo 6.

15 Parte Farmacológica

Ejemplo 1: experimentos *in vitro*

1.1 Cultivo de las células

20 Los preadipocitos murinos 3T3-L1 se cultivaron hasta confluencia a 37°C en medio DMEM que contenía 4,5 g/litro de D-glucosa, 10% de FCS (suero de ternera fetal) y antibióticos. En confluencia, la diferenciación de los adipocitos 3T3-L1 se inició por adición durante 48 h de una mezcla que contenía metil-isobutilxantina 100 μM , dexametasona 100 nM, e insulina 175 nM. Después las células se subcultivaron de nuevo cada 2-3 días con DMEM, FCS al 10% e insulina 175 nM. Más del 95% de las células tenían el fenotipo de adipocitos maduros 10 días después de que la confluencia se había alcanzado.

25 Las células PC-12 se cultivaron en cajas de 75-cm^2 en un medio DMEM (1000 mg/l de glucosa) complementado con 10% de FBS (suero de bovino fetal) inactivado por tratamiento a 56°C , 100 U/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomycin. Cuando las células alcanzaron la confluencia (3 a 4 días después del comienzo del cultivo), se recogieron y subcultivaron por acción de 0,25% de tripsina durante 2 minutos a 37°C . Para los estudios de unión específica, el medio se retira y las células se conservan por congelación a -20°C hasta la utilización para la preparación de membranas.

30 1.2 Preparación de membranas y extractos celulares

35 Los adipocitos se lavaron dos veces con PBS enfriado en hielo, recogidos y homogeneizados en tampón Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM. Los homogeneizados se centrifugaron a $20.000 \times g$ durante 15 min a 4°C , y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta su uso. Los sedimentos se resuspendieron en tampón Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM y se almacenaron a -80°C . Alícuotas de los homogeneizados y sobrenadantes se utilizaron para determinar el contenido proteico (estuche BC Assay Uptima, Interchim, Montluçon, Francia), utilizando la proteína BSA como patrón.

40 Las células de PC12, congeladas, se recuperan por raspado en un tampón Tris-HEPES helado (Tris-HEPES 5 mM, pH 7,7, EDTA 0,5 mM, EGTA 0,5 mM, y MgCl_2 0,5 mM) y se homogeneizan con un Potter. Después de centrifugación a $75.000g$ durante 20 min, el sedimento se lava con un tampón Tris-HEPES helado, después se centrifuga de nuevo. Esta última operación se realiza dos veces. Los sedimentos se resuspenden en el mismo tampón a una concentración de 1 a 2 mg de proteínas/ml. Las preparaciones de membranas se conservan a -80°C hasta su uso.

1.3 Prueba de unión con el compuesto 1 en preparaciones de membranas de adipocitos y las células de PC12

1.3.1. Modo operatorio

45 Las pruebas de unión específica en competición se realizaron utilizando $[^{125}\text{I}]\text{-PIC}$ 0,5 nM en presencia de rauwolscina 10 μM para las membranas de células 3T3 o en ausencia de rauwolscina para las células PC12 y 6 concentraciones diferentes del ligando a estudiar, de 10^{-9} a 10^{-4} M.

50 La incubación se inició por adición de membranas de células 3T3 (10-26 μg de proteínas) o de células PC12 (10-25 μg de proteínas) en un volumen final de 250 μl de tampón Tris-HEPES (Tris-HEPES 50 mM, pH 7,7, EDTA 0,5 mM, EGTA 0,5 mM y MgCl_2 0,5 mM) se realizó a 25°C durante 45 min.

La reacción se detuvo por filtración rápida a vacío a través de filtros de vidrio GF/B tratados con PEI al 0,3% con un aparato de filtración de tipo Brandel® seguida por tres lavados rápidos de los filtros con 3 ml de tampón Tris-HCl 50 mM helado, pH 7,4. La radioactividad retenida en los filtros secos se determinó mediante un contador gamma Minaxi (Packard, Meriden, CT, U.S.A.). La unión no específica se determinó mediante la unión de [¹²⁵I]PIC en presencia de PIC 10 μM, y representa alrededor de 43% del total de la radioactividad. La elección de PIC 10 μM procede de experimentos piloto que muestran que a esta concentración la unión residual obtenida con la PIC era similar a la obtenida con la clonidina.

1.3.2. Resultados

Los resultados se muestran en la figura 1.

Se midió la unión específica de [¹²⁵I]PIC 0,5 nM. Comprende 2633 a 6652 cpm (cuentas por minuto) en la preparación de membranas de adipocitos 3T3 y 2100 a 3400 cpm en la preparación de membranas de células de PC12.

En las preparaciones de membranas de adipocitos (3T3), la clonidina, molécula de referencia para el RI₁, es capaz de desplazar la unión específica de [¹²⁵I]-PIC en la preparación de membranas celulares 3T3 con dos afinidades (CI₅₀ = 54,9 ± 5,4 nM (57% de los sitios totales) y 8144 ± 426 nM, n=2) que muestra la presencia del receptor I₁ en la preparación de membranas 3T3-L1. Además, el compuesto 1 selectivo desplaza la unión específica de [¹²⁵I]-PIC en el receptor I₁ en un sitio de alta afinidad (CI₅₀ = 104 ± 7 nM (n=4) (figura 1A).

En las preparaciones de membranas de células de PC12, el compuesto 1 selectivo del receptor I₁ desplaza la unión específica de [¹²⁵I]-PIC con dos afinidades (alta afinidad CI₅₀ = 3,2 ± 0,7 nM (55%) y baja afinidad 30698 ± 5433 nM n=2) como se muestra en la fig. 1B.

Se estudió la afinidad por el receptor α_{2A}-adrenérgico (ver la tabla I en el punto 2.2). Ningún desplazamiento significativo se observó en la concentración de 10⁻⁵ M.

Se han determinado las afinidades del compuesto 1 por más de 50 receptores y transportadores. El compuesto 1 no presenta afinidad similar a la que tiene por el receptor de las imidazolininas I₁ (figura 3).

1.4 Producción de adiponectina

1.4.1. Modo operativo

Para determinar la secreción de adiponectina por los adipocitos maduros, se pusieron en cultivo adipocitos diferenciados 3T3-L1 (10 días después de confluencia) en placas de 12 pocillos y se lavaron tres veces con DMEM, después se cultivaron durante 6 h en DMEM solo, en ausencia o en presencia del compuesto 1 3 μM. En algunos pocillos, el antagonista selectivo de los receptores de las imidazolininas I₁, efaroxan (100 μM) se añadió 30 min antes de la exposición al compuesto 1.

Se recogió entonces el medio de cultivo, se centrifugó durante 3 min a 10000g para quitar los contaminantes celulares, y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta su utilización. Después de dos lavados con PBS frío, los adipocitos se recogieron en PBS, se homogeneizaron, y se almacenaron a -80°C. Una alícuota de homogeneizado de adipocitos se conservó para la determinación de las proteínas. La adiponectina se midió mediante un estuche ELISA según las recomendaciones del proveedor. La concentración de adiponectina se normalizó con el contenido proteico celular.

1.4.2. Resultados

Los resultados se muestran en la figura 2.

El compuesto 1 a una dosis de 3 μmoles/l indujo un aumento de la secreción de adiponectina por los adipocitos 3T3.L1 (378 ± 38 frente a 212,6 ± 19,1 ng/ml/mg de proteínas p<0,001). Una pre-incubación con efaroxan, un antagonista selectivo de los receptores I₁ a una dosis de 100 μmoles/l, antagoniza el aumento de la secreción de adiponectina (236 ± 19,2 frente a 378 ± 38 ng/ml/mg de proteínas, p<0,001) mientras que efaroxan solo, a la misma dosis, no tiene efecto significativo en comparación con el control (175,2 ± 15,5 frente a 212,6 ± 19,1 ng/ml/mg de proteínas, p>0,05).

Ejemplo 3: estudio de la unión específica en plaquetas humanas

2.1 Modo operativo

2.1.1. Estudio de la unión específica del receptor I₁.

Las pruebas de unión se realizaron a 37°C utilizando como radioligando [¹²⁵I]LNP 911 según el procedimiento general descrito, pero adaptado al conjunto de plaquetas lavadas (Greney, H.; Urosevic, D.; Schann, S.; Dupuy, L.;

Bruban, V.; Ehrhardt, J.-D.; Bousquet, P.; Dontenwill, M. [¹²⁵I]2-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-pirrolina (LNP911), un Radioligando de Alta Afinidad Selectivo para Receptores de Imidazolininas I₁. *Mol. Phannacol.* **2002**, 62, 181-191).

- 5 La incubación se inició mediante la adición de 900 a 950 µl de suspensión de plaquetas a una concentración de 500000/µl en un volumen final de 1 ml de Tyrode albúmina y se realizó a 37°C durante 5 min (condiciones de equilibrio). Los ensayos de competición se realizaron utilizando una concentración única de radioligando (50 pM, 200000 cpm), en presencia de concentración creciente de ligando no marcado apropiado. Se determinó la unión no específica mediante la unión de [¹²⁵I] LNP 911 en presencia de 100 nM de LNP 911 no marcado y representa aproximadamente 10% de la radioactividad total cuando se utiliza 50 pM de [¹²⁵I] LNP 911.
- 10 La reacción se detuvo por filtración rápida a vacío a través de los filtros de fibra de vidrio GF/C seguida por cinco lavados rápidos de los filtros con 3 ml de Tyrode helado (NaCl 137 nM, KCl 2,7 nM, NaHCO₃ 12 nM, NaH₂PO₄ 0,36 nM, pH 7,35). La radioactividad se midió en un contador gamma (Wallac 1410).

2.1.2 Estudio de la unión de los receptores α₂-adrenérgicos.

- 15 La preparación de membranas se realizó como está descrito por Newman-Tancredi, A.; Nicolas, J.-P.; Audinot, V.; Gavaudan, S.; Verrielle, L.; Touzard, M.; Chaput, C.; Richard, N.; Millan, N. J. (Acción de Ligandos de alfa2 Adrenorreceptores en Receptores alfa2A y 5-HT1A: el Antagonista, Atipemazol, y el Agonista, Dexmedetomidina, son Altamente Selectivos para Adrenorreceptores alfa2A. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Phannacol.* **1998**, 358, 197-206).

- 20 Estas membranas (30 µg de proteínas/ml para CHO-hα_{2A} y CHO-hα_{2B}, 100 µg de proteínas/ml para CHO-hα_{2C}) se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente en un tampón de unión (Tris HCl 33 mM, EDTA 1 mM, pH 7,5) en un volumen final de 500 µL que contenía [³H]RX821002 0,8 ó 1 ó 2 nM respectivamente para los receptores adrenérgicos hα_{2A}, hα_{2B} y hα_{2C}.

La incubación se detuvo por filtración rápida al vacío a través de los filtros de fibra de vidrio GF/C seguida por tres lavados sucesivos con un tampón de unión helado.

- 25 La unión no específica se determinó con 10 µM de fentolamina.

2.2 Resultados

Los ensayos de competición se analizaron por regresión no lineal utilizando el programa GraphPad.

- 30 Las K_i se determinaron utilizando el método de Cheng y Prussof (Cheng, Y. C.; Prussof, W. H. Relación entre la Constante de Inhibición (K_i) y la Concentración de Inhibidor que Causa 50 por ciento de Inhibición (I₅₀) de una Reacción Enzimática. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099-3108).

Los resultados se muestran en la tabla I a continuación:

Tabla I

Compuestos	I ₁ K _i (M) [#]	α ₂ K _i (M) [§]
1	8,1 x 10 ⁻⁹	> 10 ⁻⁵
5	1,9 x 10 ⁻⁸	> 10 ⁻⁵
8	2,2 x 10 ⁻¹⁰	> 10 ⁻⁵
9	2,8 x 10 ⁻⁹	
13 (comparativo)	1,2 x 10 ⁻⁷	> 10 ⁻⁵
20	2,8 x 10 ⁻⁹	> 10 ⁻⁵

- 35 [#]medido en plaquetas con [¹²⁵I]LNP 911, salvo para el compuesto 13 cuya medida se realizó en células PC12 con [¹²⁵I]PIC;

[§]medido en células CHO con fentolamina.

Los resultados presentados anteriormente muestran claramente la especificidad de los compuestos de la invención para el receptor de imidazolininas de tipo 1 en comparación con los receptores adrenérgicos α₂.

Ejemplo 3: estudio de la unión específica del compuesto 1 en diferentes receptores, transportadores y enzimas

3.1. Modo operatorio

- 40 El compuesto 1 se probó a dos concentraciones, 10⁻⁷ (1,0E-07) M y 10⁻⁵ M (1,0E-05) en diferentes receptores, transportadores y enzimas según técnicas descritas en la bibliografía y adaptadas al laboratorio.

3.2. Resultados

Se dan en la tabla de la figura 3.

Los resultados presentados anteriormente muestran claramente que el compuesto 1 no se une a ninguno de los receptores, transportadores y enzimas probados con una afinidad similar a la que tiene el compuesto 1 para los RI₁.

- 5 Ejemplo 4: medida de la actividad renal nerviosa simpática (RSNA): efecto de un tratamiento agudo con el compuesto 1 a 10 mg/kg (i.v.) sobre los parámetros hemodinámicos y la actividad simpática.

4.1. Modo operatorio

10 Ratas macho Sprague-Dawley (10 semanas; Laboratorios Charles River, L'Arbresle, Francia) se anestesiaron con uretano (1,5 g/kg i.p., suplementado con 0,1 g/kg i.v. en caso necesario) y se colocaron sobre una almohadilla caliente para mantener la temperatura rectal a 37°C. Se insertaron catéteres en la aorta abdominal inferior y la vena cava inferior para la medida de la presión arterial y la administración del compuesto respectivamente.

15 El nervio renal izquierdo se aisló cuidadosamente y una rama principal del nervio se colocó sobre un electrodo bipolar de platino-iridio y aislado con gel de silicona (604A y B); Wacker Chemie, Munich, Alemania). A lo largo del experimento, la rata se ventiló a través de una cánula traqueal (7-8 ml/kg X 72 ciclos/min) con una mezcla de oxígeno y de aire (~8%-20%).

La presión arterial se midió conectando el catéter arterial a un transductor de presión (TNF-R; Ohmeda, Bilthoven, Holanda) acoplado a un amplificador (modelo 13-4615-52; Gould, Cleveland, OH).

20 La actividad del nervio simpático renal (ANSR) se amplificó (50.000), el paso de banda se filtró (300-3000 Hz: Modelo P-511J; Grass, Quincy, MA) y rectificó por un rectificador analógico casero que incluía un filtro de baja frecuencia con una frecuencia de corte de 150 Hz.

Los 2 parámetros se registraron continuamente mediante un ordenador dotado de un convertidor analógico digital (modelo AT-MIO-16; National Instruments, Austin, TX), y software LabVIEW 5,1 (National Instruments).

25 La presión arterial y la ANSR se registraron antes (línea de base) y después de la administración del compuesto 1 (10 mg/kg, i.v.). Al final de la sesión de registro, se administró clorisondamina (2,5 mg/kg i.v), bloqueador ganglionar, para evaluar el nivel de ruido de fondo que se sustrajo después de todos los datos de la ANSR para los análisis siguientes. Al final del experimento, las ratas se sacrificaron con una sobredosis intravenosa de pentobarbital sódico.

4.2. Resultados

Los resultados se muestran en las figuras 4A a 4C.

30 El compuesto 1, a una dosis de 10 mg/kg, iv, provoca una disminución de 50% de la actividad simpática renal (figura 4A).

35 Al mismo tiempo, el compuesto 1 a la misma concentración provoca una fuerte disminución de la presión arterial (PSA: 105,3±3 frente a 141,7±2,3 mm de Hg, p<0,001; PAM: 77,4±3,6 frente a 108±3,4 mm de Hg, p<0,0001; PAD: 58,6±3,4 frente a 83,2±4 mm de Hg, p<0,001) y de la frecuencia cardíaca (288,4±10,3 frente a 331,4±14 lpm, p<0,01) (figuras 4B y 4C). La disminución de la actividad simpática renal, de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca dura más de una hora.

Ejemplo 5: medida de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, de los parámetros bioquímicos plasmáticos y el metabolismo de la glucosa: efecto de un tratamiento crónico con el compuesto 1 a la dosis de 20 mg/kg/d por vía oral durante 12 semanas

5.1. Modo operatorio

40 5.1.1. Animales

En este estudio se utilizaron ratas macho SHHF (insuficiencia cardíaca espontáneamente hipertensiva) de 12 semanas de edad (Centro de Cría Charles River, L'Arbresle, Francia).

45 Los animales se colocaron en una habitación a temperatura y luz controladas con un acceso libre al agua del grifo y fueron alimentados con una dieta estándar (A04, SAFE, Augy Francia). Este estudio se realizó de conformidad con las directrices institucionales y normas formuladas por la Comunidad Europea para el uso de animales de experimentación (L358-86/609EEC).

5.1.2. Tratamiento crónico con el compuesto 1

El compuesto 1 se administró en agua potable durante 12 semanas a una dosis de 20 mg/kg/d (n=17). El consumo de agua se mide regularmente para ajustar la concentración de compuesto 1. Ratas SHHF controles no tratadas bebían agua normal (n=10).

- 5 El peso corporal, la ingesta de agua y de alimento se midieron diariamente. Después de 12 semanas de tratamiento, se tomaron muestras de sangre. Tres días después se registraron la presión arterial y la frecuencia cardíaca y se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa.

5.1.3. Registro de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca

- 10 Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital 50 mg/kg, ip (Céva salud animal, Libourne, Francia) y traqueotomizadas. En la vena y la arteria femoral se insertaron catéteres para la administración de las sustancias y la medida de la presión arterial respectivamente. Las ratas fueron ventiladas con aire ambiente y paralizadas por una administración de bromuro de pancuronio (1,5 mg/kg, iv; Organon SA, Francia). La presión arterial se registró después de la estabilización con un transductor de presión (Gould P23XL) y un registrador (Gould electrónica, BS 272, Longjumeau, Francia). La presión arterial media (MAP) se calculó como la presión diastólica más un tercio de la presión arterial diferencial. La frecuencia cardíaca se registró también a partir de la señal de presión con un amplificador Gould Biotach (modelo 13-4615—66).
- 15

Los resultados se muestran en las figuras 6A y 6B.

- 20 Después de 12 semanas de tratamiento con una dosis de 20 mg/kg/d del compuesto 1 en agua potable, la presión arterial de las ratas SHHF se redujo significativamente (153 ± 7 frente a 176 ± 6 mm de Hg, $p < 0,05$) (figura 6A), pero la frecuencia cardíaca no se modificó (367 ± 6 frente a 361 ± 8 lpm, $p > 0,05$) (figura 6B).

5.1.4. Medida de los parámetros bioquímicos plasmáticos

Después de 12 semanas de tratamiento, se obtuvieron muestras sanguíneas a partir de vena caudal de la cola de ratas anestesiadas (isoflurano al 2,5%, Abbott, Rungis, Francia) después de un ayuno de 18 h.

- 25 Las muestras sanguíneas se centrifugaron durante 15 minutos a 2000 g y el plasma se congeló a -80°C hasta los análisis cuantitativos de glucosa, colesterol total, colesterolos HDL y LDL, y ácidos grasos. Estos análisis cuantitativos se realizaron en la "Plataforma Técnica Biológica de los Hospitales Universitarios de Estrasburgo" (Advia 2400, Bayer HealthCare).

- 30 La insulina, leptina, adiponectina y glucagón se analizaron por estuches de ELISA (insulina: Mercodia, Uppsala, Suecia, leptina: Yanaihara Institute Inc., Shizuoka, Japón, adiponectina: B-Bridge International, Mountain View, USA y glucagón: Gentaur, Kampenhout, Bélgica) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.

Los resultados se muestran en las figuras 7A a 7C y figuras 8A a 8E.

- 35 Después de 12 semanas de tratamiento con el compuesto 1, se observó una importante disminución del colesterol plasmático total ($2,7 \pm 0,09$ frente a $3,8 \pm 0,18$ mmoles/l, $P < 0,0001$) (figura 7A). El compuesto 1 causa también una disminución de la concentración de triglicéridos plasmáticos ($3,8 \pm 0,25$ frente a $4,59 \pm 0,23$ mmoles/l, $p < 0,01$) (figura 7B); los ácidos grasos libres no se vieron afectados por el tratamiento (figura 7C).

La glucemia en ayunas no se vio afectada por el tratamiento (figura 8A), pero la insulina plasmática en ayunas disminuyó significativamente ($15,2 \pm 2$ frente a $46,8 \pm 3,7$ ng/ml, $p < 0,0001$) (figura 8B).

- 40 El cálculo del índice de HOMA-IR confirma que las ratas SHHF tratadas tienen una mejor sensibilidad a la insulina que las ratas SHHF controles (110 ± 14 frente a 534 ± 38 , $p < 0,0001$) (figura 8C). Finalmente, el compuesto 1 provoca una disminución significativa de glucagón ($77,3 \pm 14$ frente a $161,3 \pm 33$ pg/ml, $p < 0,05$) (figura 6D) y un fuerte aumento de la concentración de adiponectina plasmática ($10,6 \pm 0,52$ frente a $5,54 \pm 0,14$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,0001$) (figura 8E).

5.1.5. Prueba de tolerancia a la glucosa (IVGTT)

- 45 Una disolución de glucosa de 0,5 g/kg se administró por vía intravenosa. La concentración plasmática de glucosa se evaluó utilizando un glucómetro antes de la inyección a los animales en ayunas desde 18 h, después 3, 6, 10, 15, 30 y 45 min tras la administración de glucosa (Accu Check Go, Roche Diagnostics, Meylan, Francia). Las áreas bajo las curvas (AUC) se determinaron después para comparar los grupos.

5.2. Resultados

5.2.1. Medida del peso corporal y consumo de elementos

Los resultados sobre el peso y consumo de alimentos se muestran en las figuras 5A y 5B.

Después de 9 semanas de tratamiento y hasta el final del tratamiento, las ratas SHHF tratadas con el compuesto 1 muestran un peso corporal inferior al de los controles; su ingesta de alimentos es ya inferior a la de los controles tras una semana de tratamiento (figuras 5A y 5B).

5.2.2. Medida de los parámetros bioquímicos plasmáticos

5 Los resultados se muestran en las figuras 7A a 7C y figuras 8A a 8E.

Después de 12 semanas de tratamiento con el compuesto 1 se observó una importante disminución del colesterol plasmático total ($2,7 \pm 0,09$ frente a $3,8 \pm 0,18$ mmoles/l, $P < 0,0001$) (figura 7A). El compuesto 1 provoca también una disminución de la concentración de triglicéridos plasmáticos ($3,8 \pm 0,25$ frente a $4,59 \pm 0,23$ mmoles/l, $p < 0,01$) (figura 7B); los ácidos grasos libres no se vieron afectados por el tratamiento (figura 7C).

10 La glucemia en ayunas no se vio afectada por el tratamiento (figura 8A), pero la insulina plasmática en ayunas disminuyó significativamente ($15,2 \pm 2$ frente a $46,8 \pm 3,7$ ng/ml, $p < 0,0001$) (figura 8B).

15 El cálculo del índice de HOMA-IR confirma que las ratas SHHF tratadas tienen una mejor sensibilidad a la insulina que las ratas SHHF controles (110 ± 14 frente a 534 ± 38 , $p < 0,0001$) (figura 8C). Finalmente, el compuesto 1 provoca una disminución significativa de glucagón ($77,3 \pm 14$ frente a $161,3 \pm 33$ pg/ml, $p < 0,05$) (figura 6D) y un fuerte aumento de la concentración de adiponectina plasmática ($10,6 \pm 0,52$ frente a $5,54 \pm 0,14$ μ g/l, $p < 0,0001$) (figura 8E).

5.2.3. Prueba de tolerancia a la glucosa (IVGTT)

Los resultados se muestran en las figuras 8F y 8G.

El compuesto 1 aumenta la tolerancia a la glucosa de las ratas SHHF (AUC: 556 ± 20 frente a 710 ± 37 mmoles.min/l, $p < 0,001$) (figuras 8F y 8G).

20 Ejemplo 6: medida de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca: efecto de un tratamiento agudo por vía intravenosa o intracisternal

6.1. Modo operatorio

25 Se anestesiaron ratas macho adultas Wistar con pentobarbital 50 mg/kg, ip, y su temperatura fisiológica se mantuvo constante. Los animales fueron traqueotomizados y en la carótida izquierda se insertó un catéter para permitir la administración i.v. Los animales se paralizaron por una administración de bromuro de pancuronio (1 mg/kg, iv; Organon SA, Francia) y se ventilaron con aire ambiente (Hugo Sachs modelo electrónico 7025). Se introdujo un catéter en la arteria femoral izquierda y se conectó a un transductor de presión y un registrador (electrónica Gould BS 272, Longjumeau, Francia). La frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la presión arterial media (PAM) se registraron de forma continua a partir de la señal de presión (amplificador Gould Biotach modelo 13-4615-66; [PAM = PAD + 1/3 (PAS-PAD)]). La presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC) se midieron durante 90 minutos.

6.2 Resultados

35 Los resultados se expresan como la variación máxima de la presión arterial media expresada en mm de mercurio (mm de Hg) y de la frecuencia cardíaca expresada en latidos por minuto (lpm) en comparación con los valores basales antes del tratamiento. El porcentaje de variación correspondiente se determinó también. Los resultados se consideran significativos cuando la variación es superior al valor base en 10%.

En los experimentos en que el fármaco se inyecta por vía intracisternal, se inyecta 0,2 ml de una disolución de fármaco después de la retirada del mismo volumen de líquido cefalorraquídeo.

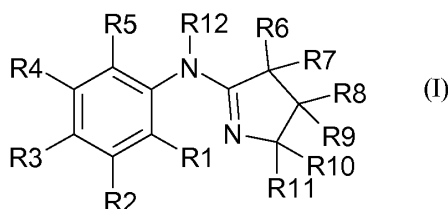
Los resultados se muestran en la tabla de la figura 9

40

45

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



en la que

5 a) R12 representa H, y

- R1 y R2 representan independientemente uno de otro:

10 un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un cicloalquilo de C3-C6, un bicicloalquilo de C5-C6, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, o un cicloalquilo de C3-C6, o

R1 y R2 forman conjuntamente un ciclo de C5,

- R3, R4 y R5 representan independientemente uno de otro:

15 un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un cicloalquilo de C3-C6, un bicicloalquilo de C5-C6, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, o un cicloalquilo de C3-C6,

- R6, R7, R9 y R11 representan hidrógenos,

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado;

20 b) R12 representa CH(R13)(CH₂) y forma un ciclo de C5 con R5, representando R13 H o CH₃,

25 - R1, R2, R3 y R4 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un alqueno de C2-C8, un alcoxilo de C1 a C8 lineal o ramificado, un cicloalquilo de C3-C6, un bicicloalquilo de C5-C6, una cadena poliéter, un perfluoroalquilo de C1-C5, un acilo de C1-C8, -OH, -SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, -CN, -CO₂H, -CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C8, y un cicloalquilo de C3-C6;

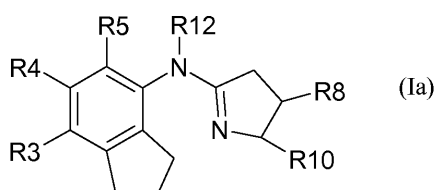
- R6, R7, R9 y R11 representan hidrógenos,

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado,

siempre que al menos uno de R1 y R13 no sea un hidrógeno,

30 y sus sales farmacológicamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, de la fórmula general (Ia) siguiente:



en la que

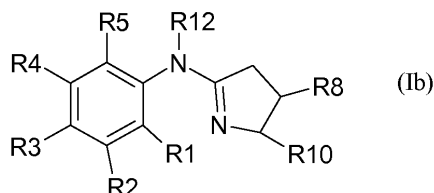
R3 y R12 son hidrógenos,

R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, y

5 R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, un acilo de C1-C3, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H y CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C3, preferiblemente del grupo que consiste en un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3.

3. Compuestos según la reivindicación 2, en la que R4 y R5 son hidrógenos.

4. Compuestos según la reivindicación 1, de la fórmula general (Ib) siguiente:



10 en la que

R12 es un hidrógeno,

R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado.

15 R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3, y

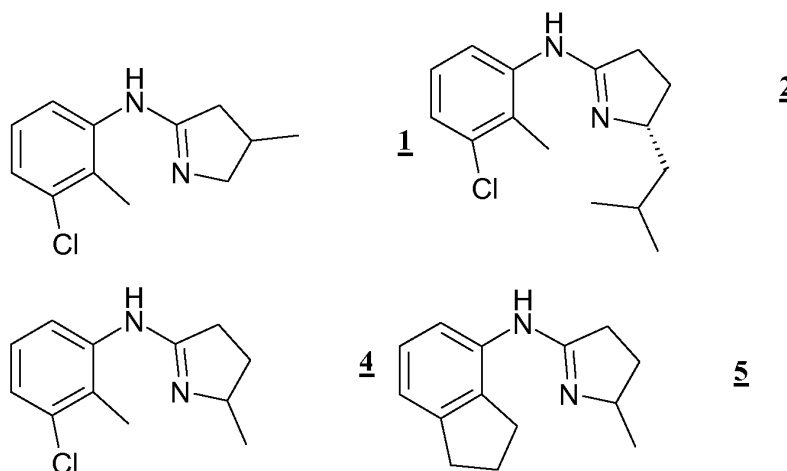
20 R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, un acilo de C1-C3, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, CN, CO₂H, y CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C3, preferiblemente del grupo que consiste en un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, y un acilo de C1-C3.

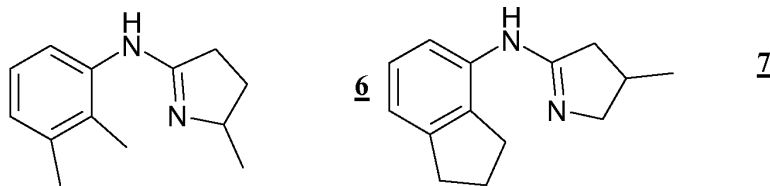
5. Compuestos según la reivindicación 4, en la que R3, R4 y R5 son hidrógenos.

6. Compuestos según la reivindicación 4 ó 5, en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un halógeno y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado.

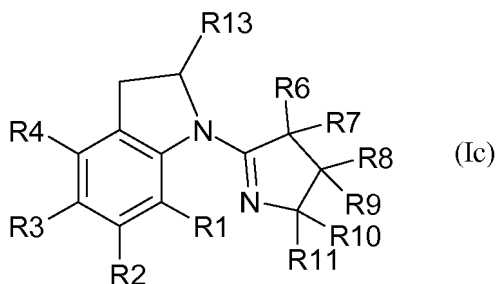
7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, elegidos de una de las fórmulas siguientes:

25





8. Compuestos según la reivindicación 1, de la fórmula general (Ic) siguiente:



5 en la que

- R1, R2, R3 y R4 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un alcoxilo de C1 a C3 lineal o ramificado, un perfluoroalquilo de C1-C3, un acilo de C1-C3, OH, SH, una amina primaria, secundaria o terciaria, -CN, -CO₂H, y -CO₂R' en donde R' es un alquilo lineal o ramificado de C1-C3:

10 - R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un hidrógeno,
siempre que al menos uno de R1 y R13 no sea un hidrógeno.

9. Compuestos según la reivindicación 8, en la que

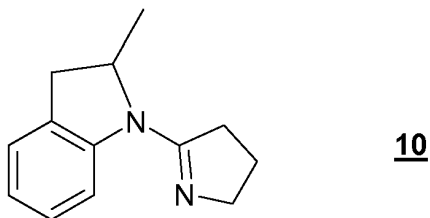
- R2, R3, R4 son hidrógenos,

15 - R13 es H y R1 es un halógeno y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado; o

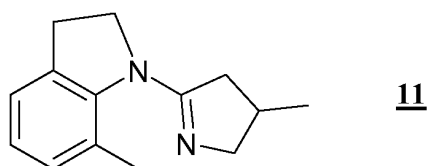
R13 es un metilo, y R1 se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno y un alquilo de C1 a C3 lineal o ramificado; y

- R8 y R10 se seleccionan del grupo que consiste en un hidrógeno y un alquilo de C1 a C5 lineal o ramificado, siendo al menos uno de los dos un hidrógeno.

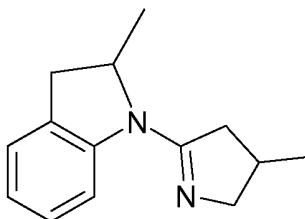
20 10. Compuestos según la reivindicación 8 ó 9, elegidos de una de las fórmulas siguientes:



10



11



12

11. Compuestos tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización para la prevención y/o tratamiento del síndrome metabólico.

5 12. Composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, administrable por vía oral.

14. Composición farmacéutica administrable por vía oral según la reivindicación 13, en la que el principio activo está en una dosis de 1 mg/kg a 100 mg/kg en seres humanos.

10

FIGURA 1

Fig. 1A:

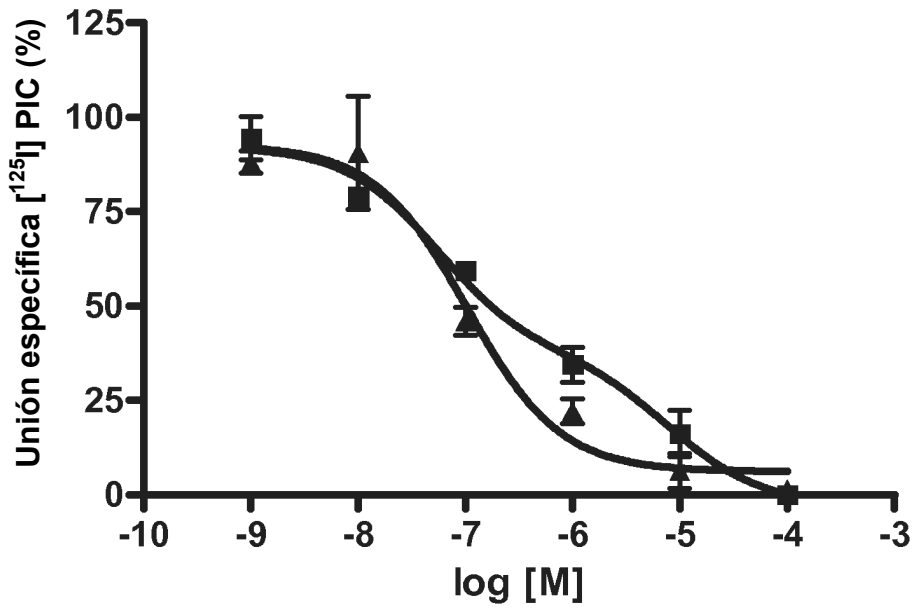


Fig. 1B:

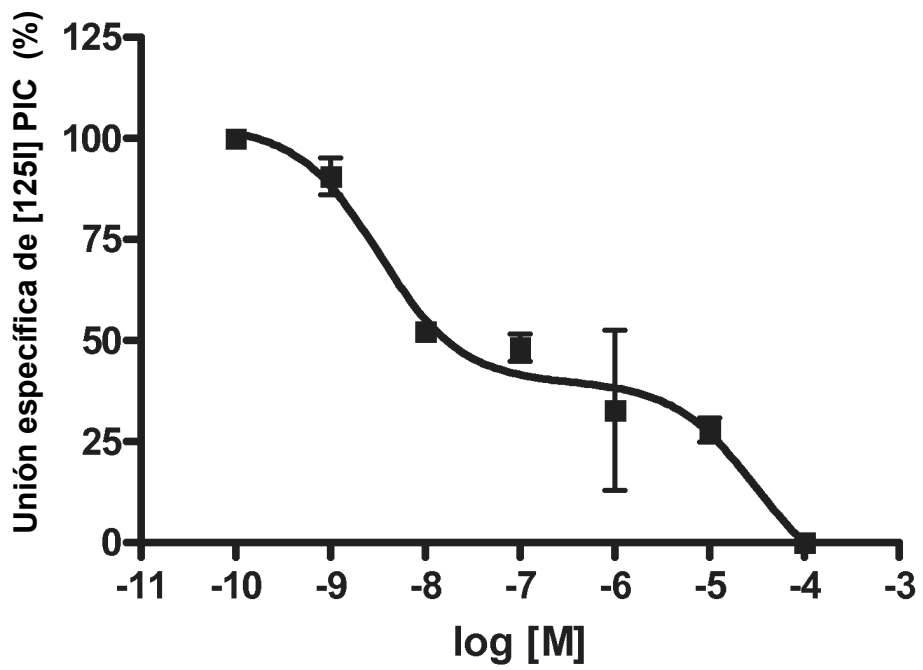


FIGURA 2

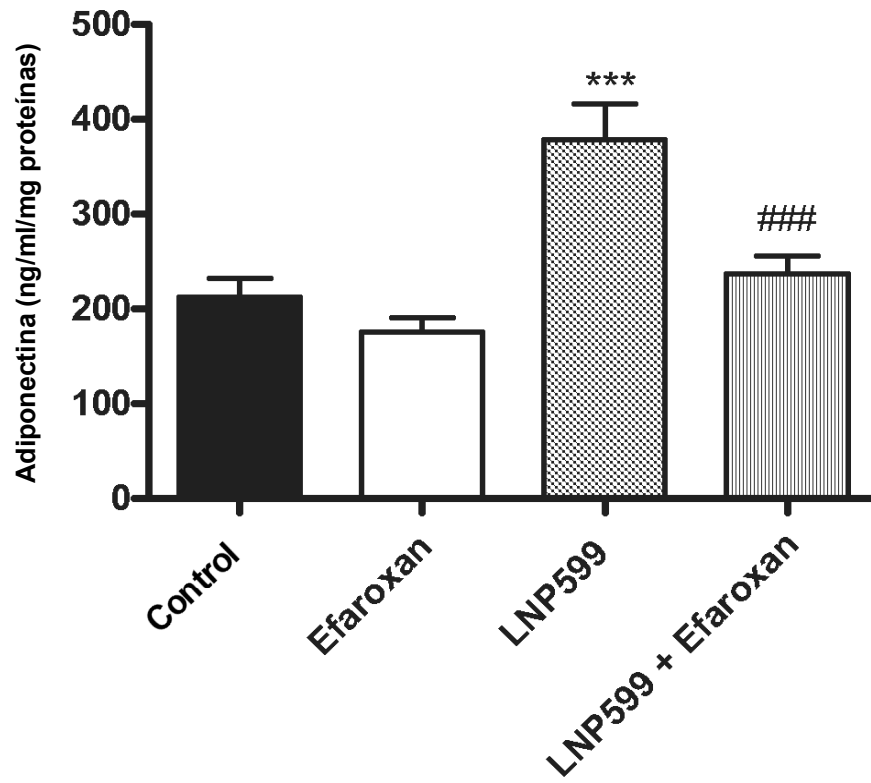


FIGURA 3

Receptor y transportador probado	Concentración del compuesto 1 (M)	Desplazamiento en %
Receptor de adenosina A ₁ (humano)	1,0E-07	10
	1,0E-05	-2
Receptor de adenosina A _{2A} (humano)	1,0E-07	3
	1,0E-05	-11
Receptor α_1 -adrenérgico	1,0E-07	-1
	1,0E-05	34
Receptor β_1 -adrenérgico	1,0E-07	5
	1,0E-05	-4
Receptor β_2 -adrenérgico	1,0E-07	-4
	1,0E-05	-5
Receptor de angiotensina AT ₁	1,0E-07	8
	1,0E-05	-3
Receptor de benzodiazepina (central)	1,0E-07	-2
	1,0E-05	6
Receptor de bradiquinina B ₂	1,0E-07	-7
	1,0E-05	13
CGRP (humano)	1,0E-07	-12
	1,0E-05	-12
Receptor cannabinoide CB ₁ (humano)	1,0E-07	-4
	1,0E-05	1
Receptor cannabinoide CB ₂ (humano)	1,0E-07	23
	1,0E-05	13
Receptor CCK ₁ (humano)	1,0E-07	4
	1,0E-05	8
Receptor de dopamina D ₁	1,0E-07	4
	1,0E-05	-7
Receptor de dopamina D _{2S} (humano)	1,0E-07	-41
	1,0E-05	36
Receptor de dopamina D ₃ (humano)	1,0E-07	-4
	1,0E-05	18
Receptor de dopamina D _{4.4} (humano)	1,0E-07	7
	1,0E-05	18
Receptor de dopamina D ₅ (humano)	1,0E-07	-4
	1,0E-05	4
Receptor de endotelina ET _A (humano)	1,0E-07	12
	1,0E-05	19

Figura 3 (continuación)

Receptor y transportador probado	Concentración del compuesto 1 (M)	Desplazamiento en %
Receptor de endotelina ET _B (humano)	1,0E-07	7
	1,0E-05	1
Receptor GABA	1,0E-07	5
	1,0E-05	-4
Receptor AMPA	1,0E-07	10
	1,0E-05	11
Receptor de kainato	1,0E-07	12
	1,0E-05	16
Receptor NMDA	1,0E-07	5
	1,0E-05	6
Receptor I ₂	1,0E-07	17
	1,0E-05	89
Receptor de leucotrieno LTB ₄ (humano)	1,0E-07	20
	1,0E-05	10
Receptor muscarínico M ₁ (humano)	1,0E-07	0
	1,0E-05	64
Receptor muscarínico M ₂ (humano)	1,0E-07	13
	1,0E-05	50
Receptor muscarínico M ₃ (humano)	1,0E-07	3
	1,0E-05	56
Receptor muscarínico M ₄ (humano)	1,0E-07	-17
	1,0E-05	78
Receptor de neuroquinina NK ₁ (humano)	1,0E-07	-7
	1,0E-05	-4
Receptor de neuroquinina NK ₂ (humano)	1,0E-07	-7
	1,0E-05	8
Receptor de neuropéptido Y	1,0E-07	9
	1,0E-05	20
Receptor nicotínico (neuronal)	1,0E-07	-3
	1,0E-05	-3
Receptor de opiáceos δ ₂ (humano)	1,0E-07	-12
	1,0E-05	8
Receptor de opiáceos κ (humano)	1,0E-07	13
	1,0E-05	27
Receptor de opiáceos μ (humano)	1,0E-07	6
	1,0E-05	14
Receptor de tromboxano A ₂ (humano)	1,0E-07	5
	1,0E-05	5

Figura 3 (continuación)

Receptor y transportador probado	Concentración del compuesto 1 (M)	Desplazamiento en %
Receptor de serotonina 5HT _{1B} (humano)	1,0E-07	-15
	1,0E-05	7
Receptor de serotonina 5HT ₃ (humano)	1,0E-07	-11
	1,0E-05	-3
Receptor de serotonina 5HT ₄ (humano)	1,0E-07	-2
	1,0E-05	8
Receptor σ_1 (humano)	1,0E-07	45
	1,0E-05	95
Receptor σ_2	1,0E-07	1
	1,0E-05	69
Receptor de estrógenos α (humano)	1,0E-07	6
	1,0E-05	6
Receptor de progesterona (humano)	1,0E-07	16
	1,0E-05	1
Receptor de andrógenos (humano)	1,0E-07	-2
	1,0E-05	-4
Canal de Ca ²⁺ tipo L (sitio DHP)	1,0E-07	1
	1,0E-05	21
Canal de Ca ²⁺ tipo L (sitio diltiazem)	1,0E-0	-8
	1,0E-05	38
Canal de Ca ²⁺ tipo L (sitio verapamil)	1,0E-07	-1
	1,0E-05	14
Canal de K ⁺ _{ATP}	1,0E-07	0
	1,0E-05	11
Canal de K ⁺ _V	1,0E-07	-22
	1,0E-05	2
Canal SK ⁺ _{Ca}	1,0E-07	-12
	1,0E-05	-3
Canal de Na ⁺ (sitio 2)	1,0E-07	8
	1,0E-05	27
Transportador de noradrenalina (humano)	1,0E-07	8
	1,0E-05	12
Transportador de dopamina (humano)	1,0E-07	-2
	1,0E-05	9
Transportador colinérgico (humano)	1,0E-07	10
	1,0E-05	17
Transportador de serotonina (humano)	1,0E-07	-16
	1,0E-05	9

Figura 3 (continuación)

Enzima probado	Concentración de compuesto 1 probado	Desplazamiento en %
Fosfolipasa A ₂	1,0E-07	15
	1,0E-05	21
COX ₁ (humana)	1,0E-07	-22
	1,0E-05	-22
COX ₂ (humana)	1,0E-07	8
	1,0E-05	-4
15-Lipoxigenasa	1,0E-07	7
	1,0E-05	0
iNOS	1,0E-07	-4
	1,0E-05	-3
NOS constitutiva	1,0E-07	-14
	1,0E-05	2
Fosfodiesterasa 1	1,0E-07	0
	1,0E-05	9
Fosfodiesterasa 2 (humana)	1,0E-07	19
	1,0E-05	-3
Fosfodiesterasa 3 (humana)	1,0E-07	-2
	1,0E-05	-2
Fosfodiesterasa 4 (humana)	1,0E-07	2
	1,0E-05	2
Receptor y transportador probado	Concentración de compuesto 1 (M)	Desplazamiento en %
Fosfodiesterasa 5 (humana)	1,0E-07	-3
	1,0E-05	-21
ACE (humana)	1,0E-07	-4
	1,0E-05	7
Adenilato ciclasa (estimulada)	1,0E-07	2
	1,0E-05	-5
Guanilato ciclasa (estimulada)	1,0E-07	-9
	1,0E-05	-21
PCK	1,0E-07	10
	1,0E-05	13
Fosfolipasa C	1,0E-07	-3
	1,0E-05	3
Acetilcolinesterasa (humana)	1,0E-07	2
	1,0E-05	2
Monoaminoxidasa-A	1,0E-07	0
	1,0E-05	4
Monoaminoxidasa-B	1,0E-07	9
	1,0E-05	7
ATPasa	1,0E-07	-2
	1,0E-05	1

FIGURA 4

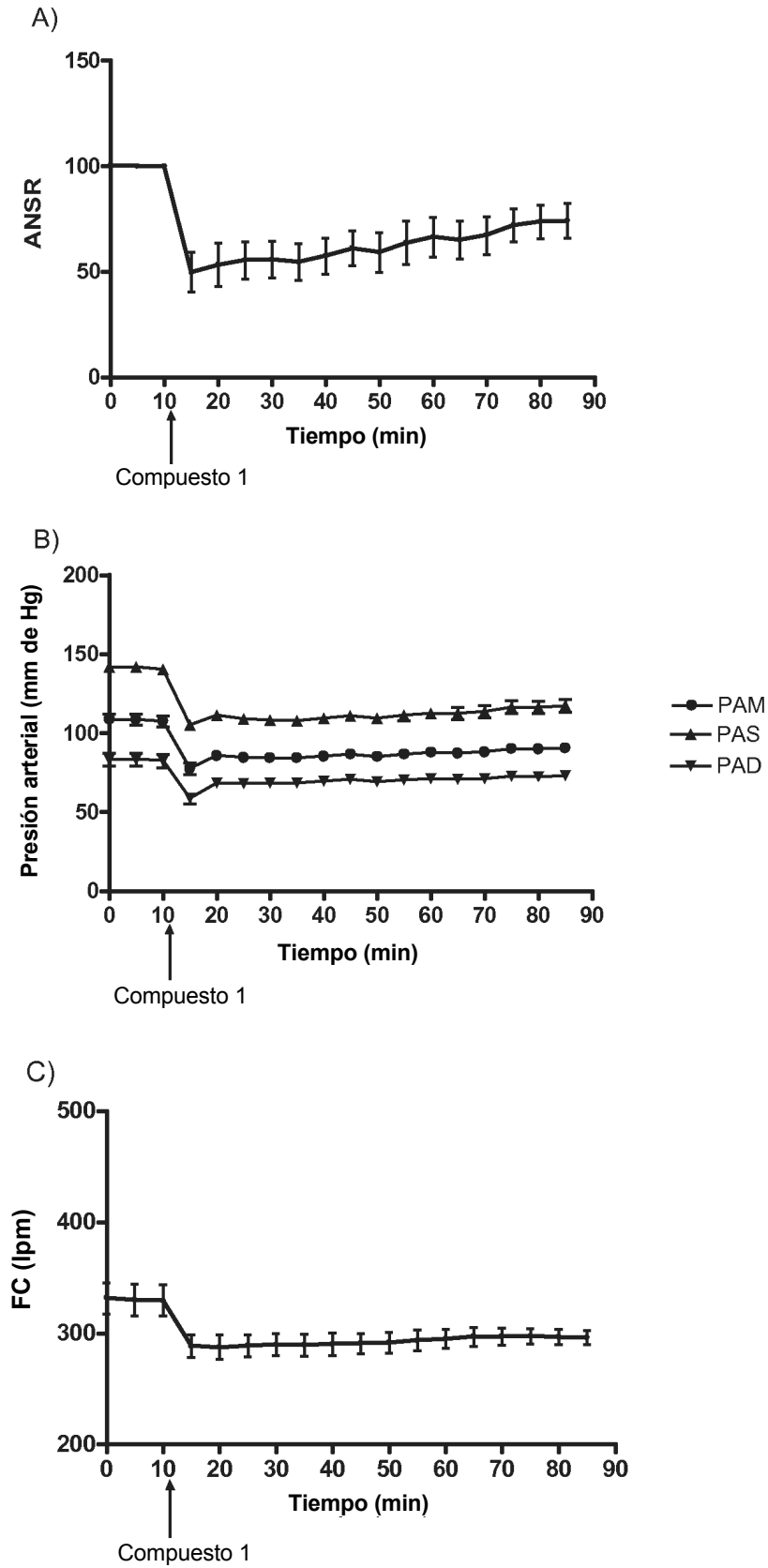


FIGURA 5

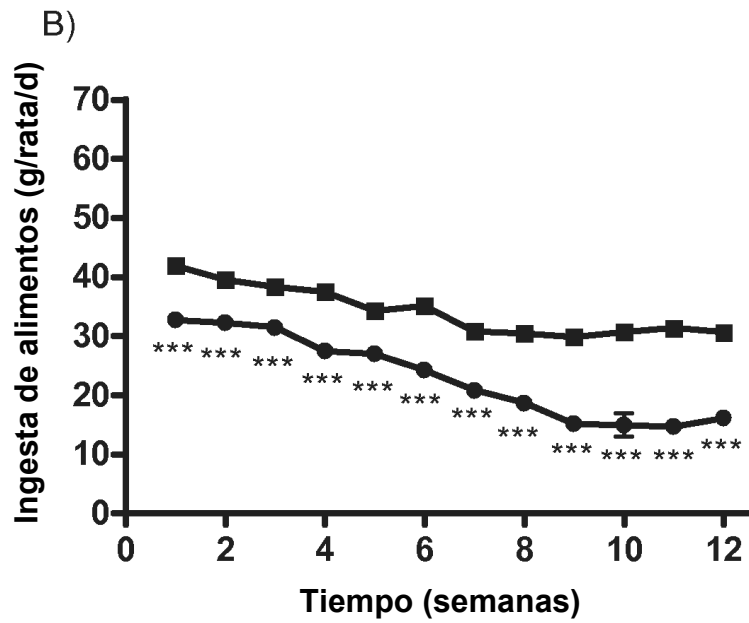
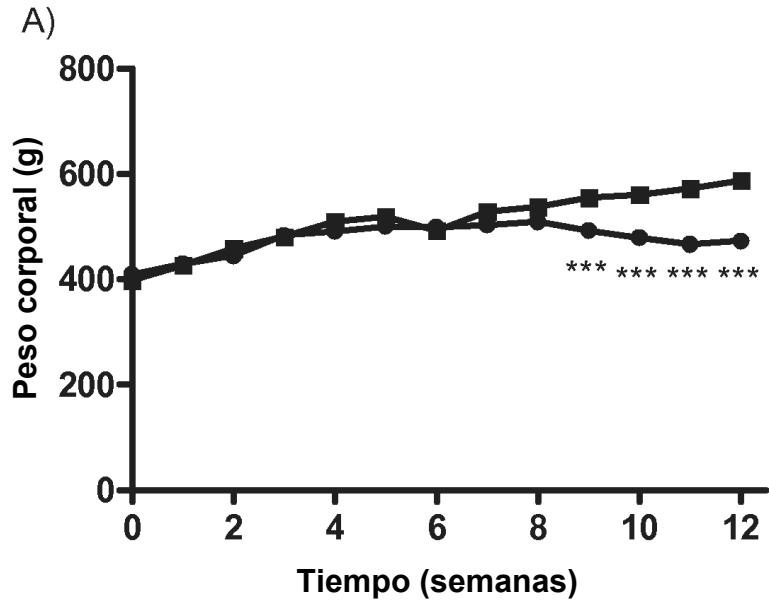


FIGURA 6

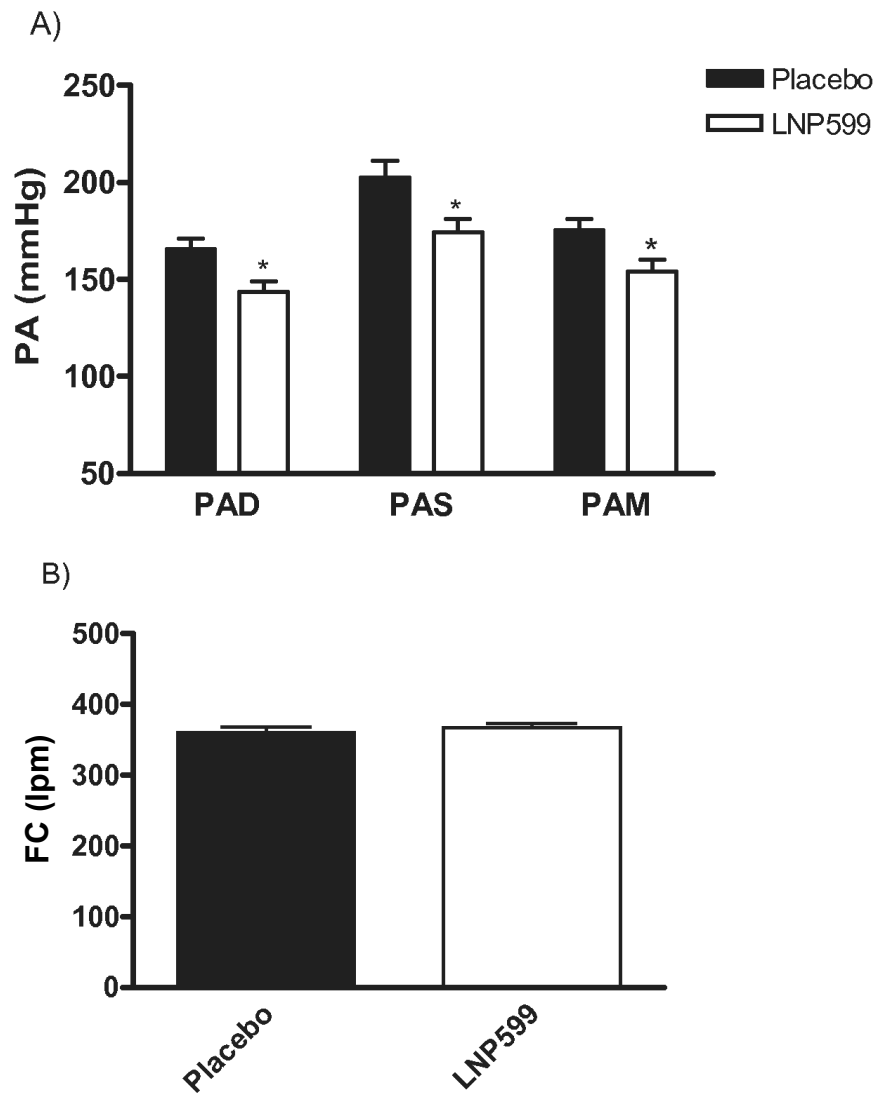


FIGURA 7

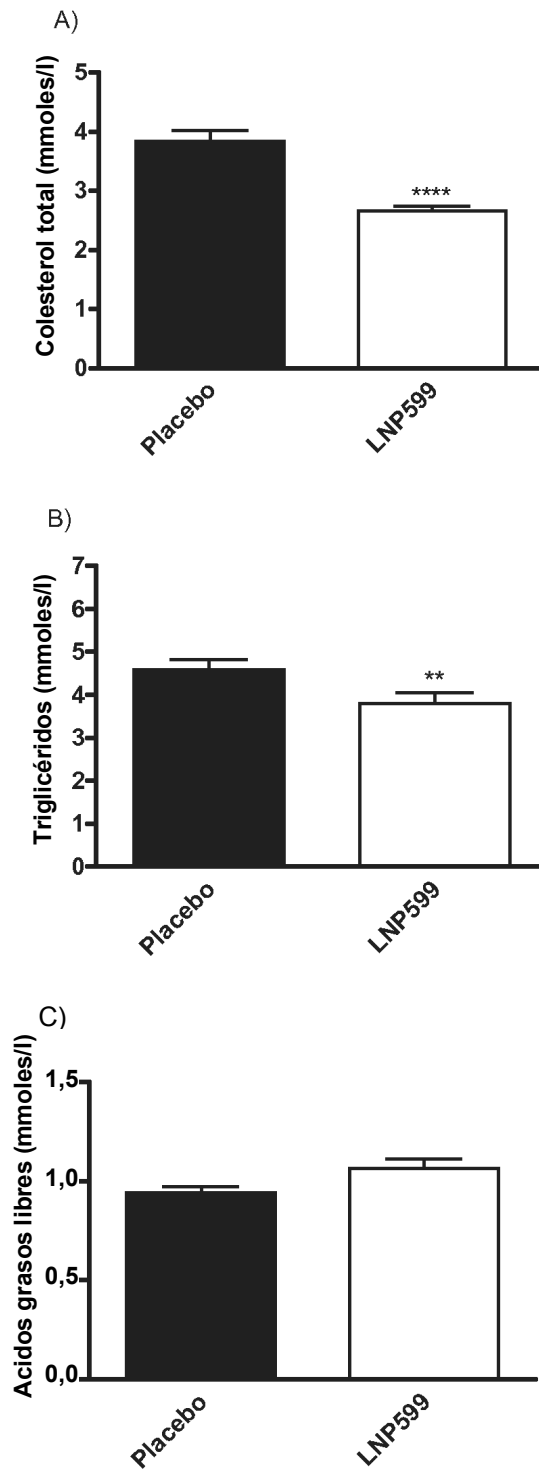


FIGURA 8

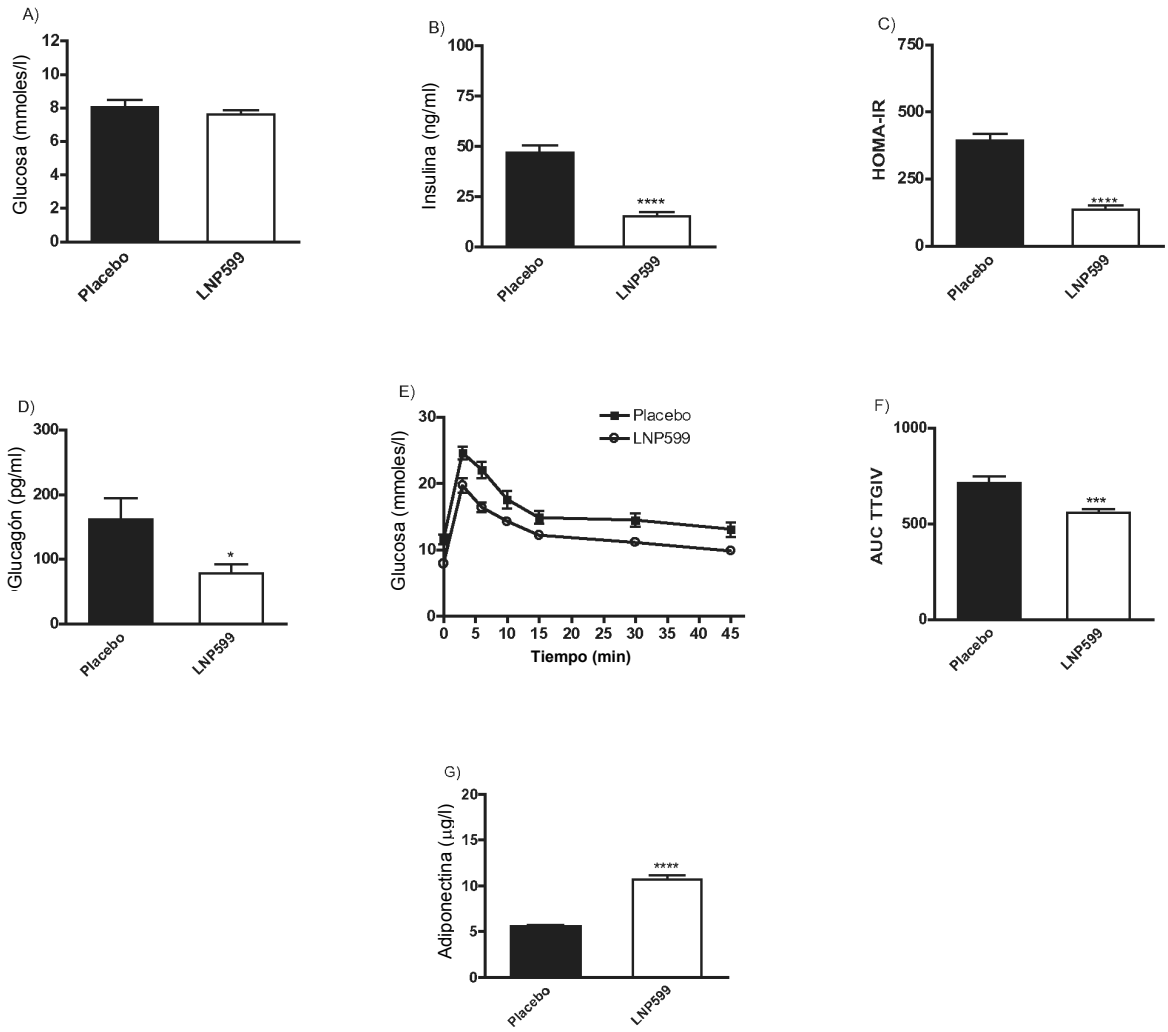


FIGURA 9

Efectos farmacológicos de los compuestos 1-27 sobre la presión arterial media (PAM) y sobre la frecuencia cardíaca (FC) en rata normotensa anestesiada.

Compuestos	Vía intravenosa			Vía intracisternal		
	Dosis (mg/mg)	Máx Δ PAM (% var)	Máx Δ FC (% var)	Dosis (mg/kg)	Máx Δ PAM (% var)	Máx Δ FC (% var)
1	3	-30	-18	0,3	-30	-33
2	3	-38	-	0,3	-37	-
3	10	-5 NS	-4	0,3	NA	NA
4	10	-28	-20	0,3	-25	-30
5	10	-37	-20	0,3	-32	-29
6	10	-25	-18	0,3	-20	-25
7	3	-35	-22	0,3	-30	-30
8	10	-10	-6	0,3	NA	NA
9	10	-12	-5	0,3	NA	NA
10	10	-12	-	0,3	-40	-
11	10	-32	-	0,3	-25	-
12	10	-50	-	-	-	-
13	10	-8 NS	-	0,3	NA	NA
14	10	-9 NS	-6	0,3	NA	NA
15	10	-7 NS	-7	0,3	NA	NA
16	10	-6 NS	-8	0,3	NA	NA
17	10	-7 NS	-6	0,3	NA	NA
18	10	-8 NS	-4	0,3	NA	NA
19	10	-9 NS	-3	0,3	NA	NA
20	10	-6 NS	-7	0,3	NA	NA
21	3	-26	-20	0,3	-25	-31
22	10	-8 NS	-4	0,3	NA	NA
23	10	-5 NS	-3	0,3	NA	NA
24	10	-3 NS	-8	0,3	NA	NA
25	10	-5 NS	-3	0,3	NA	NA
26	10	-4 NS	-7	0,3	NA	NA
27	10	-7 NS	-3	0,3	NA	NA

*NS: no significativo; NA: inactivo.