

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 577**

51 Int. Cl.:

A61K 31/655	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4436	(2006.01)	C07D 213/76	(2006.01)
A61K 31/4418	(2006.01)	C07D 409/04	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2014 PCT/JP2014/073256**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15033981**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2014 E 14843063 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 3042658**

54 Título: **Composición medicinal que mejora la resistencia a la leptina**

30 Prioridad:

04.09.2013 JP 2013183265

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

10.04.2019

73 Titular/es:

**KYOTO UNIVERSITY (100.0%)
36-1, Yoshida-honmachi Sakyo-ku
Kyoto-shi, Kyoto 606-8501, JP**

72 Inventor/es:

**KAKIZUKA, AKIRA;
EBIHARA, KEN;
ABE, MEGUMI y
EBIHARA, CHIHIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 708 577 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**Composición medicinal que mejora la resistencia a la leptina****5 Campo técnico**

La presente descripción proporciona un compuesto para su uso en la mejora de la resistencia a la leptina y una composición farmacéutica que comprende el compuesto. La mejora de la resistencia a la leptina conduce al tratamiento y/o prevención de un trastorno asociado con la resistencia a la leptina, que incluye, en particular, trastornos metabólicos, obesidad, hiperfagia, esteatosis, diabetes y dislipidemia. La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos asociados con la resistencia a la leptina como se define en las reivindicaciones.

15 Técnica anterior

Los tejidos adiposos secretan una variedad de moléculas de señalización que regulan la glucosa sistémica y el metabolismo de los lípidos. La leptina, que se descubrió en 1994, es una hormona adiposa primaria que transmite una señal de adiposidad al cerebro. El cerebro, concretamente el hipotálamo, integra la leptina y varias otras señales metabólicas para regular la homeostasis energética y el peso corporal mediante el control del comportamiento y las respuestas metabólicas. La leptina disminuye el peso corporal al suprimir el apetito y al aumentar el gasto de energía.

La obesidad representa un factor de riesgo para muchas enfermedades tales como el cáncer de colon, la hiperlipidemia, la hipertensión, la arteriosclerosis y la diabetes. No se ha establecido ningún método para tratar o prevenir la obesidad con un medicamento. Sobre la base de los hallazgos recientes sobre la leptina, se intentó el tratamiento de la obesidad mediante la administración de leptina, pero terminó en fracaso. Esto puede ser causado por la "resistencia a la leptina", que significa una respuesta reducida a la leptina, desarrollada en pacientes con obesidad. La resistencia a la leptina probablemente se debe al deterioro en el transporte de la leptina al cerebro, a la señalización de la leptina y/o al neurocircuito en el hipotálamo que regula la homeostasis energética, pero el mecanismo que causa la resistencia a la leptina no se ha revelado completamente.

El Documento de Patente 1 describe derivados de ácido 4-amino-naftaleno-1-sulfónico y específicamente compuestos de fórmula (I). Se dice que los compuestos regulan la actividad ATPasa de VCP (proteína que contiene valosina) y se utilizan en el tratamiento de enfermedades mediadas por VCP tales como IBMPFD, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades musculares y dislipidemia, entre otras.

El documento de patente 2 describe derivados de ácidos alquilcarboxílicos β -aril- α -oxisustituidos de fórmula general (I). Se dice que los compuestos de fórmula general (I) son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de la resistencia a la insulina (diabetes tipo II), resistencia a la leptina, tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia y trastornos relacionados con el síndrome X, entre otros.

Lista de referencias**45 Bibliografía No Relacionada con Patentes**

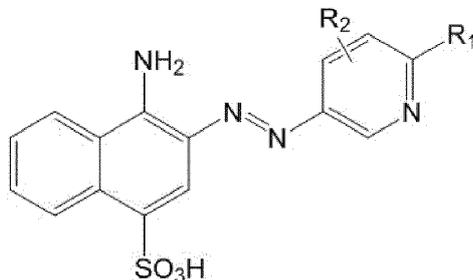
Bibliografía No Relacionada con Patentes 1: A. Christine Koenner y Jens C. Bruening, Cell Metabolism 16, 8 de agosto de 2012, 144-152
Bibliografía No Relacionada con Patentes 2: David L. Morris y Liangyou Rui, Am. J. Physiol Endocrinol Metab 297: E1247-E1259, 2009
Documento de Patente 1: EP 2 599 771 A1
Documento de Patente 2: WO 00/50414 A1

Compendio de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier asunto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Los autores de la presente invención supusieron que la mejora de la resistencia a la leptina sería eficaz para tratar o prevenir un trastorno asociado con la resistencia a la leptina, tal como la obesidad. Un objeto de la presente descripción es proporcionar un producto farmacéutico para mejorar la resistencia a la leptina. Otro objeto de la presente descripción es proporcionar un producto farmacéutico para tratar y/o prevenir un trastorno asociado con la resistencia a la leptina.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

R₁ es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxilo, alquiltio, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-carboxi éster, ciano, oxo, heterocicloalquilo y alcoxi sustituido con heteroarilo, y

R₂ es hidrógeno, halo, alquilo, fenilo o piridilo,

o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo (en adelante, el compuesto de la presente descripción) para su uso en la mejora de la resistencia a la leptina y/o el tratamiento y/o la prevención de un trastorno asociado con la resistencia a la leptina.

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica para su uso en la mejora de la resistencia a la leptina y/o el tratamiento y/o la prevención de un trastorno asociado con la resistencia a la leptina que comprende un compuesto de fórmula (I) o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En un aspecto adicional, un trastorno asociado con la resistencia a la leptina es un trastorno metabólico, obesidad, hiperfagia, esteatosis, diabetes o dislipidemia.

Los compuestos de la presente descripción permiten la mejora de la resistencia a la leptina. En consecuencia, los compuestos de la presente descripción permiten el tratamiento y/o la prevención de un trastorno asociado con la resistencia a la leptina, tal como un trastorno metabólico, obesidad, hiperfagia, esteatosis, diabetes o dislipidemia a través de un nuevo mecanismo que no se conocía anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para suprimir el aumento de peso y la ingesta de alimentos en los ratones de tipo salvaje y los ratones transgénicos que expresan de manera anormalmente alta leptina (LepTg) en condiciones de dieta alta en grasas.

La Fig. 2 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para suprimir el aumento del peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado y los niveles de triglicéridos en el hígado en el tipo natural y los ratones LepTg en condiciones de dieta alta en grasas.

La Fig. 3 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar la resistencia a la insulina en el tipo salvaje y los ratones LepTg en condiciones de dieta alta en grasas.

La Fig. 4 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar el metabolismo de los lípidos en el tipo salvaje y los ratones LepTg en condiciones de dieta alta en grasas.

La Fig. 5 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre el peso corporal y la ingesta de alimentos en los ratones ob/ob con deficiencia de leptina.

La Fig. 6 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado y los niveles de triglicéridos en el hígado en los ratones ob/ob con deficiencia de leptina.

La Fig. 7 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre la resistencia a la insulina en los ratones ob/ob con deficiencia de leptina.

La Fig. 8 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre el metabolismo de los lípidos en los ratones ob/ob con deficiencia de leptina.

La Fig. 9 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre el peso corporal y la ingesta de alimentos en los ratones de un modelo de lipodistrofia.

La Fig. 10 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado y los niveles de triglicéridos del hígado en los ratones del modelo de lipodistrofia.

La Fig. 11 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre la resistencia a la insulina en los ratones del modelo de lipodistrofia.

La Fig. 12 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 en el metabolismo de los lípidos en los ratones del

modelo de lipodistrofia.

La Fig. 13 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir el peso corporal en los ratones que tienen obesidad inducida por la dieta.

5 La Fig. 14 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para suprimir la ingesta de alimentos en los ratones que tienen obesidad inducida por la dieta.

La Fig. 15 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir los tejidos adiposos en los ratones que tienen obesidad inducida por la dieta.

La Fig. 16 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir el peso del hígado en los ratones que tienen obesidad inducida por la dieta.

10 La Fig. 17 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar el metabolismo de la glucosa en los ratones que tienen obesidad inducida por la dieta.

La Fig. 18 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar el metabolismo de los lípidos en los ratones que tienen obesidad inducida por la dieta.

15 La Fig. 19 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para suprimir el aumento de peso en ratas de tipo salvaje en condiciones de dieta alta en grasas.

La Fig. 20 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar la resistencia a la insulina en ratas de tipo salvaje en condiciones de dieta alta en grasas.

La Fig. 21 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre el peso corporal en ratas Lep^{mkyo}/Lep^{mkyo}

20 La Fig. 22 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre la resistencia a la insulina en ratas Lep^{mkyo}/Lep^{mkyo}

La Fig. 23 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre el peso corporal en las ratas del modelo de lipodistrofia.

La Fig. 24 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre la resistencia a la insulina en las ratas del modelo de lipodistrofia.

25 La Fig. 25 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir el peso corporal en ratas que tienen obesidad inducida por la dieta.

La Fig. 26 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir el peso de los tejidos adiposos en ratas que tienen obesidad inducida por la dieta.

30 La Fig. 27 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar la resistencia a la insulina en ratas que tienen obesidad inducida por la dieta.

La Fig. 28 muestra los efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar el metabolismo de los lípidos en ratas que tienen obesidad inducida por la dieta.

35 Descripción de las realizaciones

Definiciones

40 A menos que se defina lo contrario, los términos utilizados en la presente memoria tienen el significado que los expertos en la técnica entienden comúnmente en los campos que incluyen química orgánica, medicina, farmacología, biología molecular y microbiología. Las definiciones de algunos términos utilizados en la presente memoria se describen a continuación. Las definiciones en la presente memoria tienen prioridad sobre la comprensión general.

45 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado monovalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen grupos hidrocarbilo lineales y ramificados, tales como metilo (CH_3-), etilo (CH_3CH_2-), n-propilo ($CH_3CH_2CH_2-$), isopropilo ($(CH_3)_2CH-$), n-butilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2-$), isobutilo ($(CH_3)_2CHCH_2-$), sec-butilo ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$), t-butilo ($(CH_3)_3C-$), n-pentilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y neopentilo ($(CH_3)_3CCH_2-$).

50 La palabra "sustituido" como una palabra que califica el nombre de un grupo significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo se reemplazan, de manera idéntica o diferente, por uno o más sustituyentes definidos en la presente memoria.

55 "Alquileno" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilideno y alquileno incluyen grupos hidrocarbilo de cadena lineal y ramificada.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que alquilo se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos del alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi.

60 "Alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo, en el que alquilo se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos de alquiltio incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, t-butiltio, sec-butiltio y n-pentiltio.

"Ariilo" o "Ar" se refieren a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un

solo anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo, fluorenilo o antrilo). Los grupos arilo típicos incluyen fenilo, naftilo y fluorenilo.

5 "Arioxi" se refiere al grupo -O-arilo, en el que arilo se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos de arioxi incluyen fenoxi y naftoxi.

"Ciano" se refiere al grupo -CN.

10 "Oxo" se refiere a un átomo de oxígeno (=O).

"Carboxilo" o "carboxi" se refieren al grupo -COOH o una sal del mismo.

"Carboxi éster" se refiere al grupo -C(O) O-alquilo, en el que alquilo se ha definido en la presente memoria.

15 "Halo" o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refieren al grupo -OH.

20 El "heterociclo", "heterociclilo" y "heterocicloalquilo" utilizados indistintamente se refieren a un grupo no aromático saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, incluidos los sistemas de anillos fusionados con puentes y espiro, y que tienen de 1 a 4 heteroátomos. Estos átomos del anillo se seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde, en sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo, siempre que el punto de anclaje sea a través del anillo no aromático. En una realización, el átomo o los átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar los radicales N-óxido, sulfinilo o sulfonylo. Por ejemplo, heterocicloalquilo incluye morfolinilo.

30 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 12 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (p. ej., piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., indolizínilo, benzotienilo o dibenzotienilo), en donde uno o más de los anillos del heteroarilo policíclico pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo. En una realización, el átomo o los átomos anulares de nitrógeno y/o de azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los radicales N-óxido (N->O), sulfinilo o sulfonylo. El heteroarilo incluye, por ejemplo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, carbazol, benzotiazol, oxazol, isoxazol, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, triantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo, o fenoxazilo.

40 A menos que se indique lo contrario, un sustituyente que no se define explícitamente en la presente memoria se designa describiendo el nombre del grupo funcional terminal del sustituyente en primer lugar y describiendo secuencialmente el grupo funcional adyacente hacia el punto de unión al resto del compuesto. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere a (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

45 Se entiende que no se pretende que las definiciones descritas anteriormente incluyan patrones de sustitución inadmisibles (p. ej., metilo sustituido con cinco grupos flúor). Los expertos en la técnica están familiarizados con tales patrones de sustitución inadmisibles.

50 "Compuesto" como se emplea en la presente descripción se refiere a un compuesto abarcado por la fórmula (I) descrita en la presente memoria y un compuesto específico representado por la fórmula (I), que incluye los óxidos, ésteres, profármacos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. El término incluye adicionalmente los estereoisómeros y tautómeros de los compuestos.

55 El "solvato" de un compuesto se refiere al compuesto como se definió anteriormente que está unido a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. El solvato incluye solvatos de un óxido, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). El solvente es volátil, no tóxico y/o aceptable para la administración a un ser humano en una cantidad mínima. Por ejemplo, el solvato incluye hidratos y alcoholatos, preferiblemente hidratos.

60 "Estereoisómero" se refiere a un compuesto que difiere de un compuesto que tiene la misma estructura únicamente en la quiralidad en uno o más estereocentros. El estereoisómero incluye enantiómeros y diastereómeros. El compuesto de fórmula (I), así como la sal, éster, óxido y profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo pueden comprender un átomo de carbono asimétricamente sustituido. Tal átomo de carbono sustituido asimétricamente puede dar como resultado que el compuesto exista en forma de enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como en las formas (R) o (S). Como resultado, se contemplan todos los posibles isómeros, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, mezclas de los mismos, mezclas racémicas (o "racematos"), mezclas de diastereómeros, así

como diastereómeros individuales de los compuestos. Los términos configuraciones "S" y "R", como se emplean en la presente memoria, son los definidos en IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976).

5 "Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren solo en la posición de un protón, tales como los tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo que contienen un átomo anular unido a un radical -NH- anular y un radical =N anular, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

10 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable derivada de cualquiera de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluye, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio, y sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de los óxidos, ésteres o profármacos de los compuestos de fórmula (I).

15 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de ácidos o metales alcalinotérreos no tóxicos de los compuestos de fórmula (I). Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de fórmula (I), o haciendo reaccionar por separado las funciones de base o ácido en los compuestos con un ácido o base orgánicos o inorgánicos adecuados, respectivamente. Las sales representativas incluyen: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, y undecanoato. Los grupos que contienen nitrógeno alcalino pueden cuaternizarse con agentes reactivos que incluyen haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo tales como cloruros de bencilo y fenetilo. De este modo se obtienen productos dispersables o solubles en agua o aceite.

Los ejemplos del ácido que se puede emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición de base se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de fórmula (I), o mediante una reacción adicional del grupo ácido carboxílico del compuesto con una base adecuada tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, o amoníaco, o una amina orgánica, secundaria o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina y etilamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de bases incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y piperazina.

El término "óxido" como se emplea en la presente memoria se refiere a un óxido en el que un átomo de nitrógeno y/o azufre de un grupo heteroarilo se oxida para formar N-óxido, sulfinilo o sulfonilo.

El término "éster", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un éster que se hidroliza in vivo, incluidos aquellos que se descomponen fácilmente en el organismo humano para dejar el compuesto parental o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, concretamente los ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los que cada radical alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de seis átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres concretos incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "profármaco" como se emplea en la presente descripción se refiere a un profármaco del compuesto que es, dentro del alcance del criterio médico lógico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin un efecto adverso indebido tal como toxicidad, irritación y respuesta alérgica, en consonancia con una razón beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la presente descripción. El profármaco es un compuesto que se transforma rápidamente in vivo para producir el compuesto parental de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en sangre. T. Higuchi y V. Stella proporcionan una discusión general en, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Resultará evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula (I) o las sales, ésteres, óxidos y

5 profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos, se pueden procesar in vivo a través del
 10 metabolismo en un cuerpo o célula humana o animal. Para producir metabolitos. El término "metabolito" como se
 emplea en la presente memoria se refiere a cualquier derivado de un compuesto parental producido en un sujeto
 después de la administración del compuesto parental. Los derivados se pueden producir a partir del compuesto
 original mediante diversas transformaciones bioquímicas en el sujeto, tales como, por ejemplo, oxidación, reducción,
 hidrólisis o conjugación, e incluyen, por ejemplo, óxidos y derivados desmetilados. Los metabolitos de los
 compuestos de la presente descripción se pueden identificar utilizando mecanismos de rutina conocidos en la
 técnica. Véase, p. ej., Bertolini, G. et al., J. Med. Chem. 40:2011-2016 (1997); Shan, D. et al., J. Pharm. Sci.
 86(7):765-767; Bagshawe K., Drug. Dev. Res. 34:220-230 (1995); Bodor, N., Avances in Drug Res. 13:224-331
 (1984); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); y Larsen, I. K., Design and Application of
 Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991). Se
 debe entender que los compuestos químicos individuales que son metabolitos de los compuestos de fórmula (I) o las
 sales, ésteres, óxidos y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos, están incluidos en la
 descripción proporcionada en la presente memoria.

15 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es arilo o
 heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo
 que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo,
 alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxilo, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-
 20 alquilen-carboxi éster, ciano, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos alcoxi, y
 R₂ es hidrógeno, alquilo, fenilo o piridilo,
 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

25 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
 R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi,
 alcoxi sustituido con hidroxilo, alquiltio, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-
 30 carboxi éster, ciano, heterocicloalquilo y alcoxi sustituido con heteroarilo,
 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

35 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es fenilo
 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, alcoxi
 sustituido con hidroxilo o carboxilo, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-carboxi
 40 éster, ciano, heterocicloalquilo y alcoxi sustituido con heteroarilo, o un óxido, éster, profármaco, sal
 farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

45 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
 R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi, alquiltio, fenilo, fenilo sustituido con
 halógeno o alquilo, piridilo y morfolinilo,
 50 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

55 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
 R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido con halógeno o
 alquilo, piridilo y morfolinilo
 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

60 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
 R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi y alquiltio,
 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

65 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
 R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 consiste en halo y alquilo,
 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

70 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
 R₁ es fenilo que está sustituido con halo y alquilo,
 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

R₁ es fenilo que está sustituido con flúor y metilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es naftilo, fluorenilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, carbazol, benzotiazol, oxazol, isoxazol, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, triantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo, o fenoxazilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo,
10 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

15 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es naftilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, carbazol, oxazol, isoxazol, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, triantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo, o fenoxazilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

20 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es naftilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, indolilo, carbazol, benzotiazol, quinolilo, isoquinolilo, tiantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo, fenoxiazilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

25 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es naftilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, indolilo, carbazol, quinolilo, isoquinolilo, tiantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo o fenoxazilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo.
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

30 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo o tiantrenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

35 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, carbazol, benzotiazol o tiantrenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

40 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo o tiantrenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

45 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es benzotiofenilo o dibenzotiofenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

50 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es dibenzotiofenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

55 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es benzotiofenilo o dibenzotiofenilo no sustituido, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

60 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ es dibenzotiofenilo no sustituido,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₂ es hidrógeno, halo o alquilo,

o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₂ es hidrógeno o alquilo,

5 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde R₂ es hidrógeno,

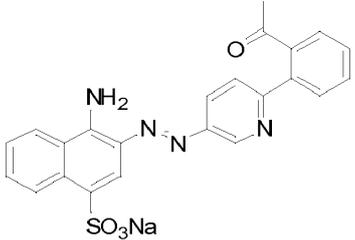
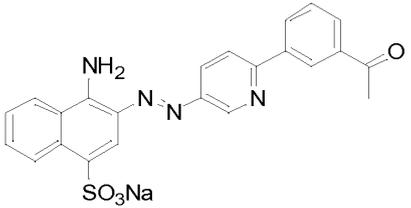
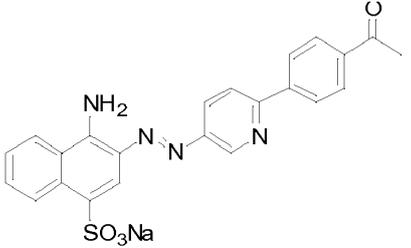
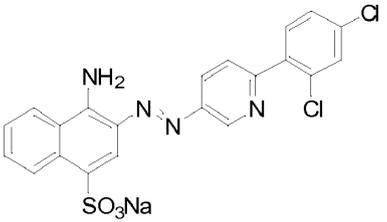
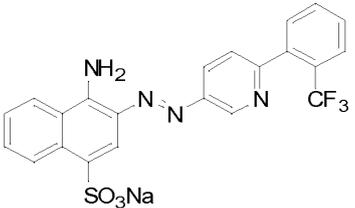
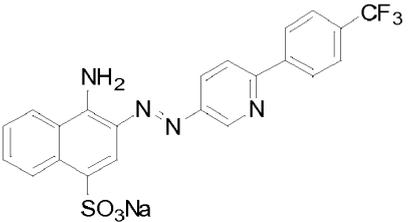
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

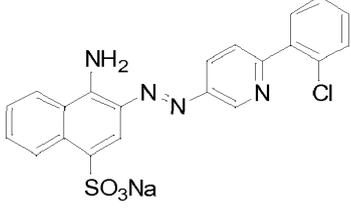
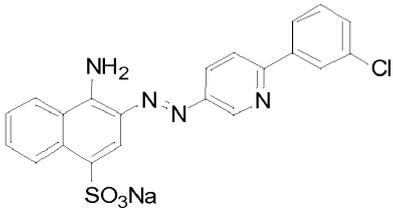
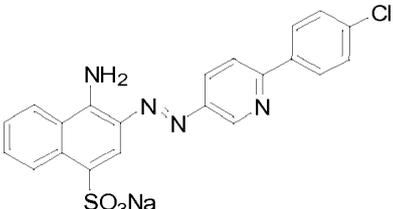
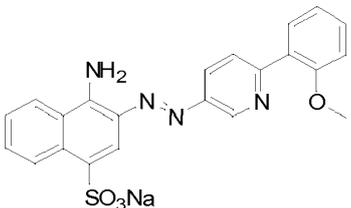
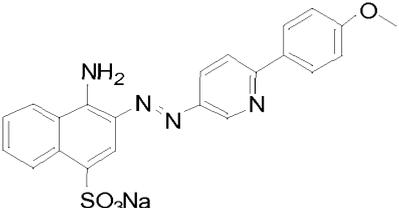
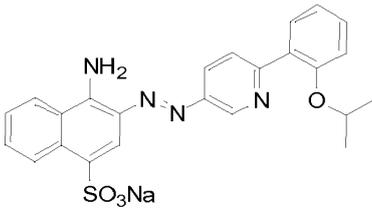
10 En una realización, el compuesto de la presente descripción es un compuesto seleccionado entre los Compuestos 1 a 76 enumerados en la Tabla 1 a continuación, o una forma de ácido libre, óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo. En una realización, el compuesto de la presente invención es un compuesto como se define en la reivindicación 12.

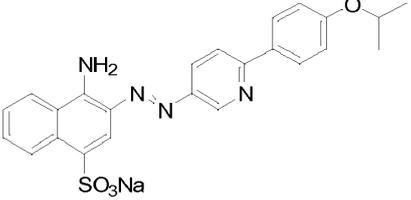
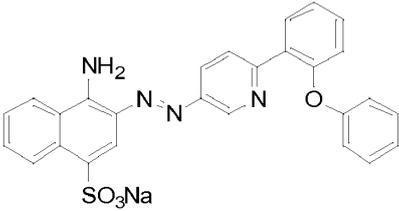
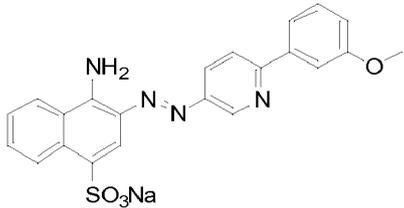
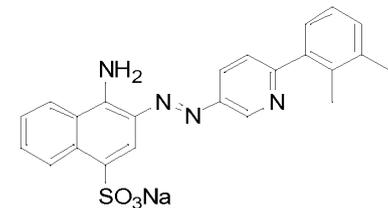
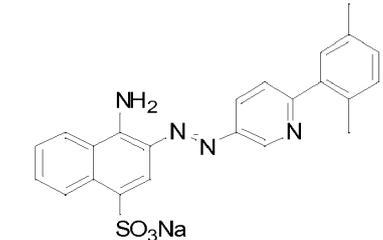
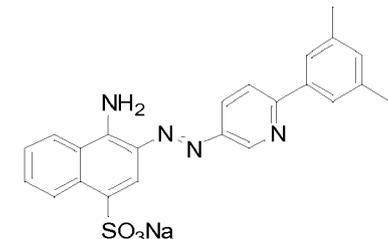
15

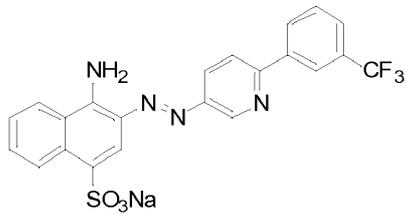
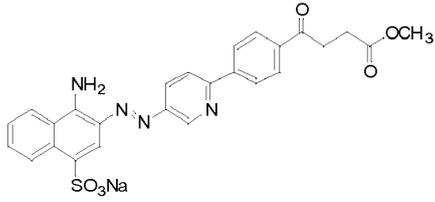
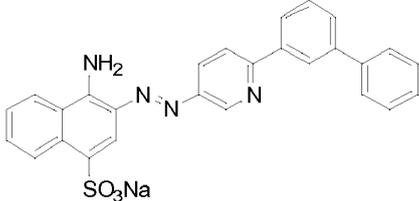
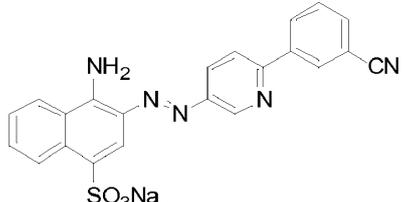
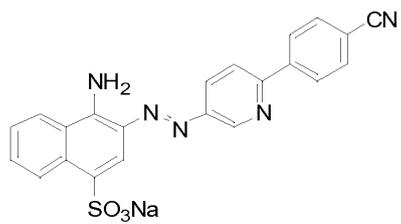
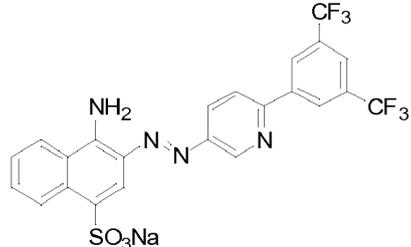
Tabla 1

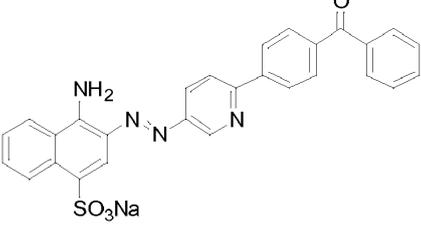
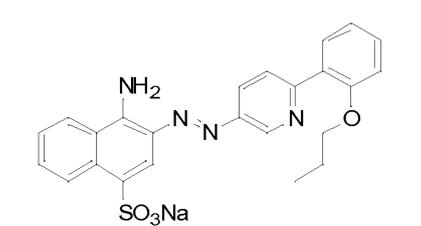
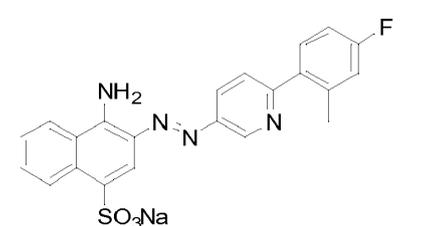
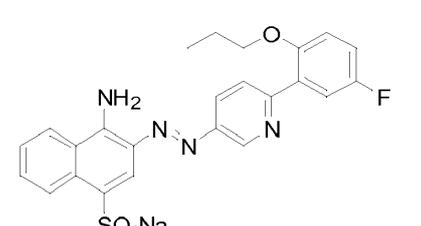
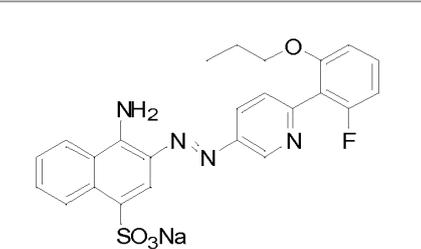
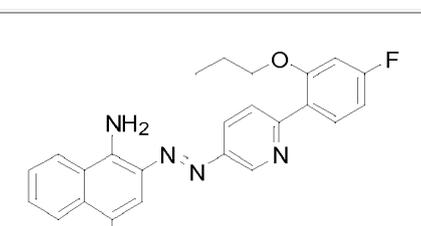
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
1		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
2		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-p-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
3		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-m-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
4		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-o-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
5		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

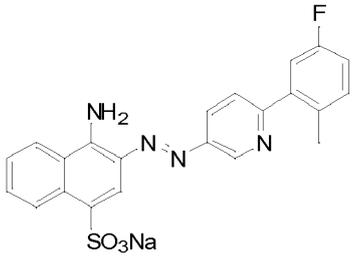
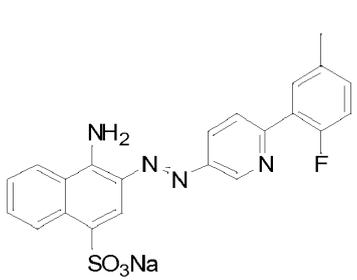
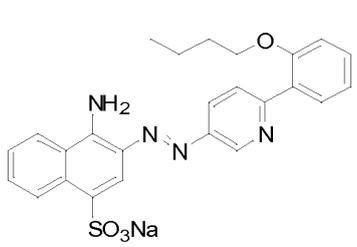
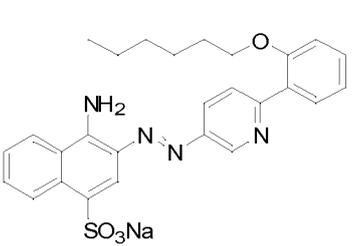
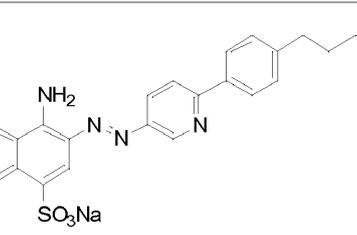
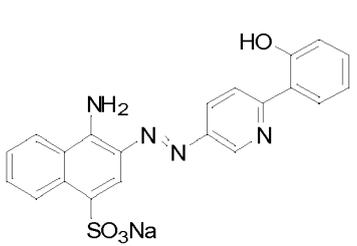
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
6		sal de sodio de ácido 3-[6-(2-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico
7		sal de sodio de ácido 3-[6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico
8		sal de sodio de ácido 3-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico
9		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
10		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
11		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

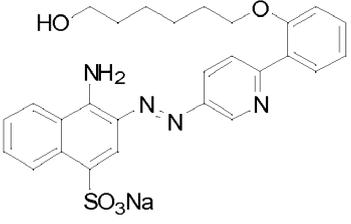
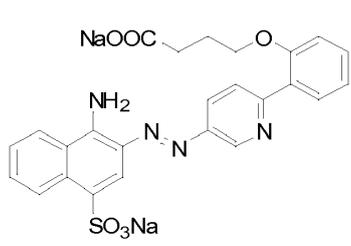
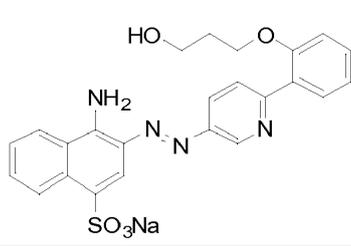
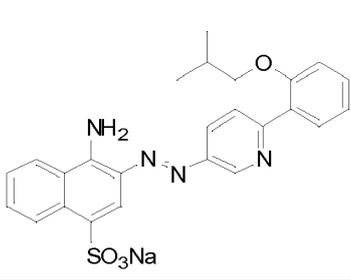
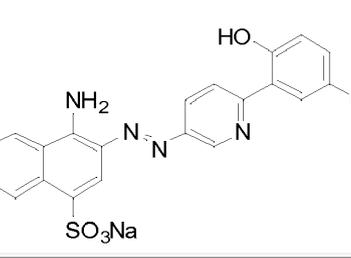
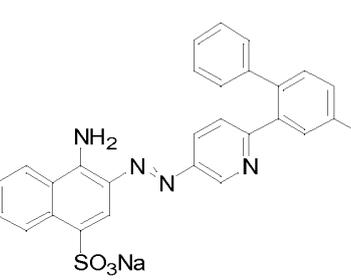
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
12		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
13		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
14		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
15		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
16		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
17		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

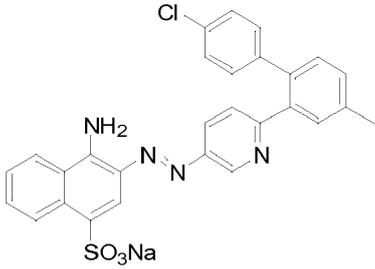
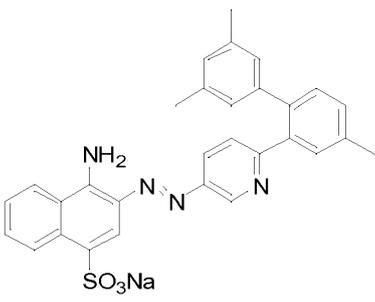
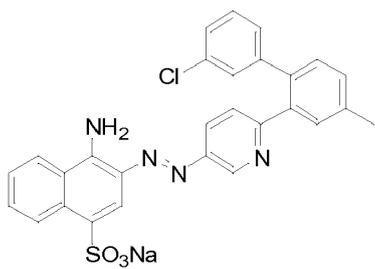
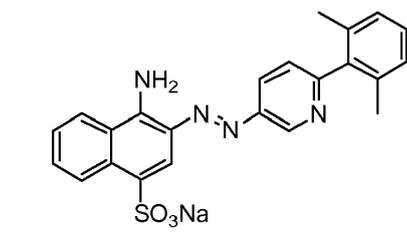
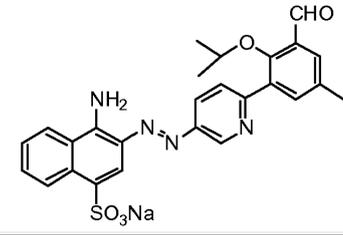
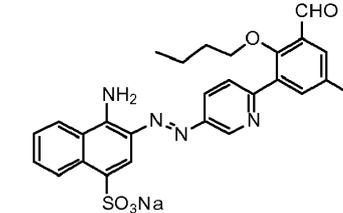
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
18		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
19		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
20		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
21		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
22		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
23		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

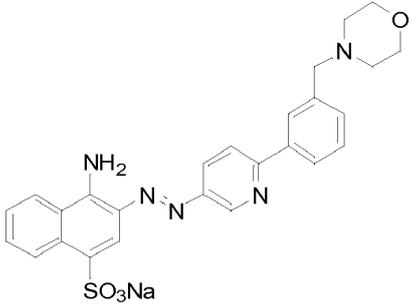
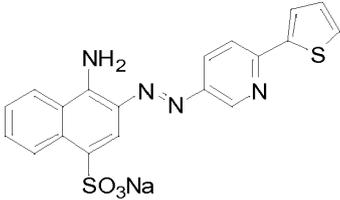
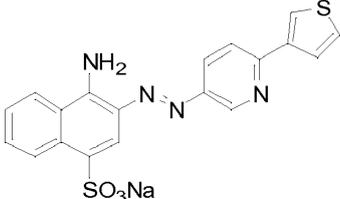
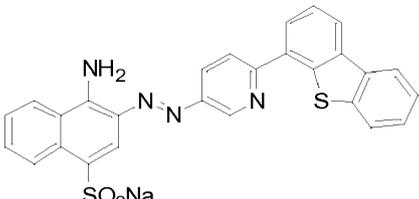
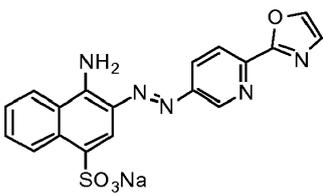
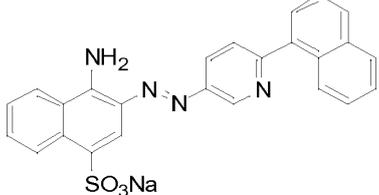
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
24		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
25		sal de sodio de 4-{4-[5-(1-amino-4-sulfonafthaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenil}-4-oxobutirato de metilo
26		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
27		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
28		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
29		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalenosulfónico

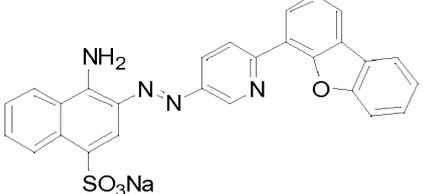
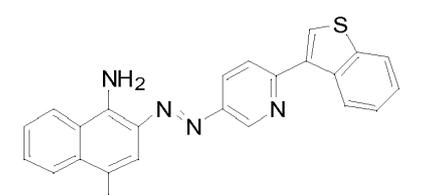
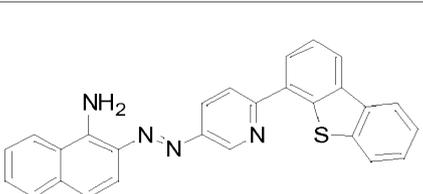
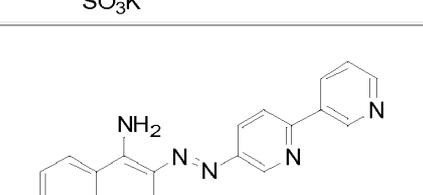
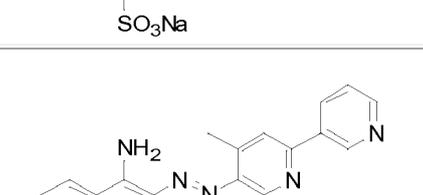
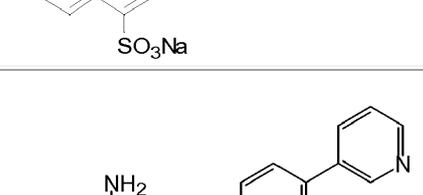
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
30		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-benzoylphenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
31		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
32		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
33		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico.
34		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
35		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico.

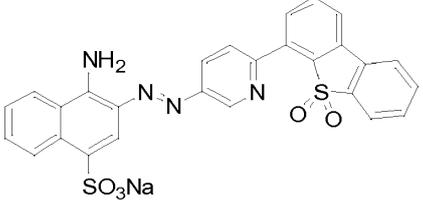
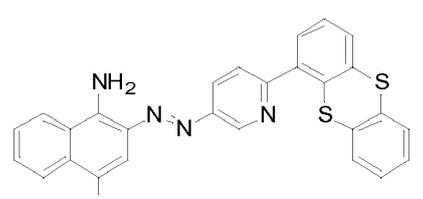
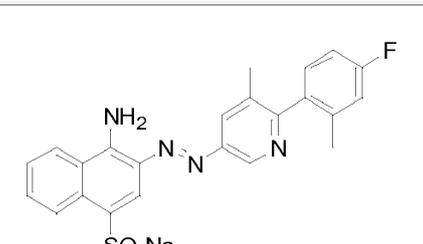
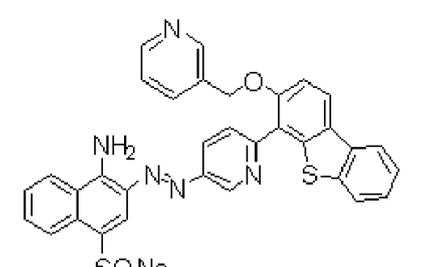
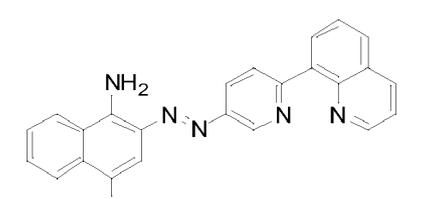
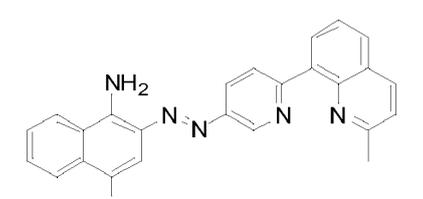
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
36		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
37		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
38		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
39		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
40		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-butilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico.
41		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

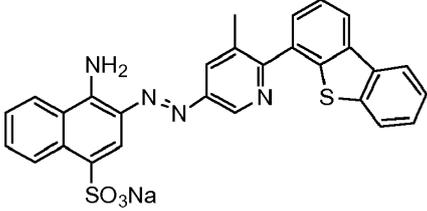
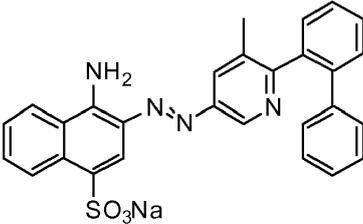
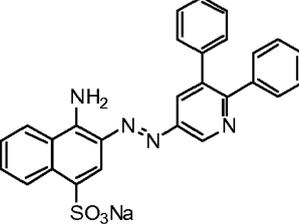
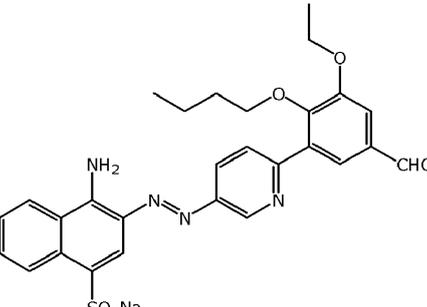
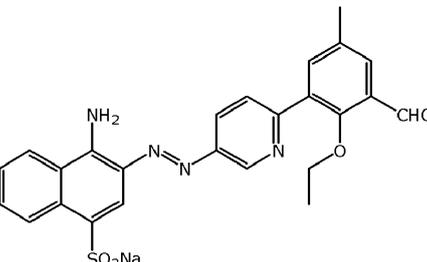
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
42		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-[2-(6-hidroxihexiloxi)fenil]piridin-3-ilazo}naftaleno-1-sulfónico
43		sal disódica de ácido 4-{2-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenoxi}butírico
44		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-[2-(3-hidroxiopropoxi)fenil]piridin-3-ilazo}naftaleno-1-sulfónico)
45		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
46		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
47		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
48		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
49		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
50		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
51		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
52		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-(3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico.
53		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-butoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

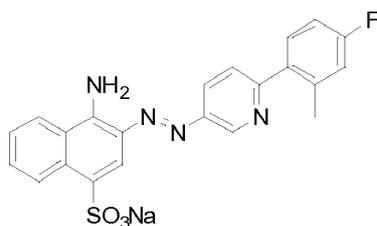
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
54		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
55		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
56		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
57		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
58		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-oxazol-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
59		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-naftaleno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
60		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzofuran-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
61		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-benzo[b]tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
62		sal de potasio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
63		sal de sodio de ácido 4-amino-3-([2,3']bipiridinil 5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
64		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-metil-[2,3']bipiridinil-5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
65		sal de sodio de ácido 4-amino-3-([3,2';6',3'']terpiridin-3'-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
66		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5,5-dioxo-5H-5A6-dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
67		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-thieno-1-ylpyridin-3-ylazo)naftaleno-1-sulfónico
68		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-metilpiridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
69		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-[3-(piridin-3-ilmetoxi) dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilamino)naftaleno-1-sulfónico
70		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-quinolin-8-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
71		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metilquinolin-8-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
72		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-il)-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
73		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-il)-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
74		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(5,6-difenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
75		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxi-3-etoxi-5-formilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
76		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-etoxi-3-formil-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

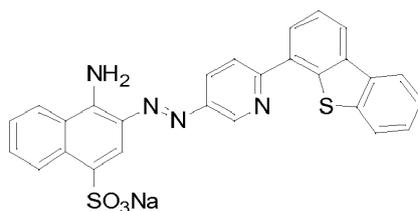
En una realización, el compuesto de la presente descripción es el compuesto de la fórmula



que es el Compuesto 32 enumerado en la Tabla 1 anterior, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, concretamente una sal de sodio del mismo.

5

En una realización, el compuesto de la presente descripción es el compuesto de la fórmula



10 que es el Compuesto 57 enumerado en la Tabla 1 anterior, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, concretamente una sal sódica del mismo. En una realización, el compuesto de la presente invención se define como en la reivindicación 13.

15 Los métodos para sintetizar los compuestos de fórmula (I), especialmente los compuestos de los números 1 a 76, se describen en los documentos WO2012/014994 y WO2012/043891 en detalle.

Administración y composición farmacéutica.

20 Una realización de la presente descripción proporciona una composición farmacéutica para su uso en la mejora de la resistencia a la leptina y/o el tratamiento y/o la prevención de un trastorno asociado con la resistencia a la leptina que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, solo o junto con un agente adicional, junto con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un sujeto humano o animal.

25 "Resistencia a la leptina", como se emplea en la presente memoria, significa una afección en la que se ve afectada la capacidad de la leptina en la sangre circulante para suprimir el apetito y/o el aumento de peso y/o para aumentar el gasto de energía. "Resistencia mejorada a la leptina" como se emplea en la presente memoria significa prevenir el desarrollo de la resistencia a la leptina y aliviar, reducir y/o eliminar la resistencia a la leptina.

30 "Trastorno asociado con la resistencia a la leptina", como se emplea en la presente memoria, significa un trastorno que se puede tratar y/o prevenir mediante la mejora de la resistencia a la leptina, incluyendo síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, trastornos metabólicos tales como la resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, diabetes tal como diabetes mellitus, diabetes gestacional, diabetes mellitus insulino dependiente o diabetes mellitus no insulino dependiente, complicaciones diabéticas tales como retinopatía diabética, nefropatía diabética o neuropatía diabética, dislipidemia tal como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, nivel de triglicéridos en plasma postprandial elevado hipoalfalipoproteinemia, o hiperlipidemia combinada, obesidad, hiperfagia y esteatosis. Los trastornos asociados con la resistencia a la leptina de acuerdo con la invención se definen en la reivindicación 1.

40 El término "prevenir" un trastorno o "prevención" de un trastorno en un sujeto se refiere a prevenir que el trastorno ocurra en el sujeto que está predispuesto o que aún no muestra los síntomas del trastorno. El término "tratar" un trastorno o "tratamiento" de un trastorno en un sujeto se refiere a 1) inhibir el trastorno o detener su desarrollo; o 2) mejorar o causar la regresión del trastorno.

45 El término "sujeto", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. El sujeto también incluye primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces y aves. En una realización, el sujeto es un primate. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En otra realización, el sujeto es un animal de compañía, concretamente un perro o un gato.

50 En general, el compuesto de la presente descripción se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que atienden utilidades similares. La

cantidad real del compuesto, es decir, el ingrediente activo, depende de numerosos factores, tales como la gravedad del trastorno que se vaya a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y la forma de administración, y otros factores. El compuesto de la presente descripción se puede administrar más de una vez al día, por ejemplo, tres o cuatro veces al día. Todos estos factores están dentro del conocimiento práctico del especialista clínico asistente.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del anfitrión que se vaya a tratar y el modo concreto de administración. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para un sujeto en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el tiempo y la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad del trastorno específico que se vaya a tratar. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina y se encuentra dentro del conocimiento práctico y el criterio del especialista clínico normal.

Una cantidad terapéuticamente eficaz generalmente puede ser una dosis diaria total administrada a un anfitrión en dosis únicas o divididas que pueden estar en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal por día y de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal por día. Una composición de unidad de dosificación puede contener tales cantidades de sus submúltiplos para completar la dosis diaria.

Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores de administración de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico, así como combinaciones de dos o más cualesquiera de las mismas. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral o aceite de sésamo. En algunas realizaciones, los portadores líquidos, concretamente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991)).

La elección de la formulación depende de diversos factores, tales como el modo de administración del fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia farmacéutica. El fármaco puede administrarse como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes rutas o combinación de dos o más de ellas: administración oral, sistémica (p. ej., transdérmica, intranasal o por supositorio) o parenteral (p. ej., intramuscular, intravenosa o subcutánea). Una forma de administración ilustrativa es oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de aflicción. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada. Otra forma de administración es la inhalación, por ejemplo, para administrar un agente terapéutico directamente al tracto respiratorio (véase la Patente de Estados Unidos Núm. 5.607.915). La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término "parenteral" como se emplea en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intraperitoneales, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados o agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptables no tóxicos, por ejemplo, como una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se pueden emplear aceites fijados de cualquier grado, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los supositorios para la administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación

también pueden comprender agentes tamponadores. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos.

5 Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como el agua. Tales composiciones también pueden comprender coadyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, ciclodextrinas y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

10 El compuesto de la presente descripción también se puede administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se obtienen generalmente a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener agentes tales como estabilizantes, conservantes y excipientes. Los ejemplos de lípidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. W., pág. 33 y siguientes (1976).

20 Se pueden utilizar gases comprimidos para dispersar el compuesto de la presente descripción en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito incluyen nitrógeno y dióxido de carbono. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª ed., 1990).

25 Para la administración mediante inhalación, el compuesto se puede formular como soluciones líquidas, suspensiones, propelentes de aerosol o polvo seco y cargar en un dispensador adecuado para su administración. Existen varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéutica, nebulizadores, inhaladores, inhaladores de dosis medidas (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (que están formulados en forma líquida) se pulvericen en forma de una niebla que se transporta al tracto respiratorio del sujeto. Los MDI son típicamente formulaciones envasadas con un gas comprimido. Al accionarse, el dispositivo descarga una cantidad medida de agente terapéutico mediante el gas comprimido, proporcionando así un método fiable de administración de una cantidad fija del agente. El DPI dispensa agentes terapéuticos en forma de un polvo que fluye libremente y que se puede dispersar en la corriente de aire inspiratoria del sujeto durante la respiración con el dispositivo. Para lograr un polvo que fluye libremente, el agente terapéutico se formula con un excipiente tal como la lactosa. Con cada accionamiento se almacena en forma de cápsula y se dispensa una cantidad medida del agente terapéutico.

35 El compuesto de acuerdo con la presente descripción se puede utilizar solo o, si se requiere, combinado con otros ingredientes activos. La composición farmacéutica de la presente descripción comprende al menos un compuesto de acuerdo con la presente descripción y uno o más ingredientes activos adicionales, en particular para tratar y/o prevenir un trastorno asociado con la resistencia a la leptina.

40 Como se emplea en la presente memoria, el uso de ingredientes "combinados" o "combinando" ingredientes significa no solo el uso de una forma de dosificación que comprende todos los ingredientes o el uso de una combinación de formas de dosificación que comprenden cada ingrediente por separado, sino también la administración de cada ingrediente al mismo tiempo o en diferentes momentos siempre y cuando los ingredientes se utilicen para prevenir y/o tratar el mismo trastorno. Se pueden utilizar dos o más ingredientes activos adicionales combinados.

50 Los ingredientes activos adecuados para su combinación son, por ejemplo, ingredientes activos que modulan el metabolismo de los lípidos, antidiabéticos, agentes hipotensores, agentes antitrombóticos que mejoran la perfusión, antioxidantes, antagonistas de receptores de quimiocinas, inhibidores de p38-quinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anoréxicos, Inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos (inhibidores de COX, antagonistas de receptores LTB₄), analgésicos, por ejemplo aspirina, antidepresivos y otros psicofármacos, en particular ingredientes activos que modulan el metabolismo de los lípidos, antidiabéticos, agentes hipotensores y agentes antitrombóticos. Los ingredientes activos particularmente adecuados para su combinación son agonistas de receptores de leptina, tales como la leptina.

60 Los ingredientes activos que modulan el metabolismo de los lípidos incluyen, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., estatinas tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, o pitavastatina), inhibidores de la expresión de la HMG-CoA, por ejemplo, BMS-188494 o TAK-475), inhibidores de ACAT (p. ej., avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797), inductores del receptor de LDL, inhibidores de la absorción de colesterol (p. ej., ezetimiba, tiquesida o pamaquesida), adsorbentes ácidos biliares poliméricos (p. ej., colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida), inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares (p. ej., inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-

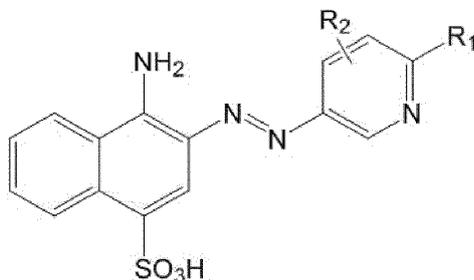
1741, SC- 435 o, SC-635), inhibidores de MTP (p. ej., implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130), inhibidores de lipasa (p. ej., orlistat), activadores de LpL, fibratos, agonistas del receptor de niacina (p. ej., niacina, acipimox, acifran o radecol), inhibidores de CETP (p. ej., dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib, o vacuna CETP), agonistas de PPAR- α (p. ej., fibratos como el bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato o fenofibrato, GW7647, leucotrieno B₄, oleiletanolamida, ácido tetradeciltoacético, WY-14643, GW6471 o MK-886), agonistas de PPAR- γ (p. ej., tiazolidinodionas tales como pioglitazona o rosiglitazona), agonistas de PPAR- δ (p. ej., GW-501516 o BAY 68-50), moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos (p. ej., tales como D-tiroxina o 3,5,3'-triyodotironina (T3)), inhibidores de ATP citrato liasa, antagonistas de Lp(a), antagonistas del receptor 1 cannabinoide (p. ej., rimonabant o SR-147778), agonistas del receptor de leptina (p. ej., leptina), agonistas del receptor de bombesina, agonistas del receptor de histamina y antioxidantes/captadores de radicales (p. ej., probucol, AGI-1067, BO-653 o AEOL-10150).

Se debe entender que los antidiabéticos significan insulina y derivados de insulina, y también ingredientes activos hipoglucemiantes oralmente eficaces. Aquí, la insulina y los derivados de insulina incluyen insulinas de origen animal, humano o biotecnológico y también mezclas de las mismas. Los ingredientes activos hipoglucemiantes oralmente eficaces incluyen sulfonilureas (p. ej., tolbutamida, glibenclamida, glibeprida, gliclazida), biguanidas (p. ej., metformina), derivados de meglitinida (p. ej., repaglinida o nateglinida), inhibidores de glucosidasa (p. ej., miglitol o acarbosa), y agonistas de PPAR- γ . Los antidiabéticos incluyen inhibidores de SGLT2 (p. ej., ipragliflozina, luseogliflozina, dapagliflozina o tofogliflozina), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), (p. ej., sitagliptina o vildagliptina), oxadiazolidinonas, tiazolidinodionas, agonistas del receptor de GLP-1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores a la insulina, agonistas del receptor CCK 1, agonistas del receptor de leptina, inhibidores de las enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa y también abridores de canales de potasio, tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861.

Los ingredientes activos hipotensores incluyen antagonistas del calcio (p. ej., nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem), antagonistas de la angiotensina All (p. ej., losartán, valsartán, candesartán, embusartán, olmesartán o telmisartán), inhibidores de ACE (p. ej., enalapil, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril, otrandopril), inhibidores de renina, bloqueantes de receptores beta (p. ej., propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol, o bucindolol), bloqueantes de receptores alfa (p. ej., prazosina), diuréticos, (p. ej., furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidrocrotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclorometiazida, clorotalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno), antagonistas de los receptores de aldosterona o mineralocorticoides (p. ej., espironolactona o eplerenona), inhibidores de ECE, inhibidores de ACE/NEP y inhibidores de vasopectidasa.

Los agentes antitrombóticos incluyen inhibidores de la agregación plaquetaria (p. ej., aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol), inhibidores de trombina (p. ej., ximelagatrán, melagatrán, dabigatrán, bivalirudina o clexane), antagonistas de GPIIb/IIIa (p. ej., tirofibán o abciximab), inhibidores del factor Xa (p. ej., rivaroxaban, DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX9065a, DPC906, JTV803, SSR-126512, o SSR-128428), heparina o derivados de heparina de bajo peso molecular (BPM), antagonistas de la vitamina K (p. ej., cumarina) y anticoagulantes.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

R₁ es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxilo, alquiltio, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-carboxi éster, ciano, oxo, heterocicloalquilo y alcoxi sustituido con heteroarilo, y

R₂ es hidrógeno, halo, alquilo, fenilo o piridilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en la mejora del metabolismo de los lípidos y/o el tratamiento y/o la prevención de la esteatosis, así como una composición farmacéutica que comprende al menos uno de ellos.

5 "Mejorar el metabolismo de los lípidos" como se emplea en la presente memoria significa evitar que el nivel de colesterol total en la sangre, el nivel de colesterol HDL, el nivel de colesterol LDL, el nivel de ácidos grasos libres y/o el nivel de triglicéridos se desvíen del rango normal, así como la normalización del nivel de colesterol total en sangre, el nivel de colesterol HDL, el nivel de colesterol LDL, el nivel de ácidos grasos libres y/o el nivel de triglicéridos que se desvían del rango normal.

10 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
15 R₁ es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxi, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-carboxi éster, ciano, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos alcoxi, y
20 R₂ es hidrógeno, alquilo, fenilo o piridilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

25 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxi, alquiltio, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-carboxi éster, ciano, heterocicloalquilo y alcoxi sustituido con heteroarilo,
30 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

35 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxi, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-carboxi éster, ciano, heterocicloalquilo y alcoxi sustituido con heteroarilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

40 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi, alquiltio, fenilo, fenilo sustituido con halógeno o alquilo, piridilo y morfolinilo,
45 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

50 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido con halógeno o alquilo, piridilo y morfolinilo
55 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi y alquiltio,
60 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo,
65 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

R₁ es fenilo que está sustituido con halo y alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

R₁ es fenilo que está sustituido con flúor y metilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

10 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

R₁ es naftilo, fluorenilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, carbazol, benzotiazol, oxazol, isoxazol, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, triantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo, o fenoxazilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

15 o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

20 R₁ es naftilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, carbazol, oxazol, isoxazol, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tiantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo, o fenoxazilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

25 R₁ es naftilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, indolilo, carbazol, benzotiazol, quinolilo, isoquinolilo, tiantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo, fenoxiazilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

30 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

35 R₁ es naftilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, indolilo, carbazol, quinolilo, isoquinolilo, tiantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo o fenoxazilo, que puede ser sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

40 R₁ es benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo o tiantrenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

45 R₁ es dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, carbazol, benzotiazol o tiantrenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

50 R₁ es dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo o tiantrenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

55 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

60 R₁ es benzotiofenilo o dibenzotiofenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde

R₁ es dibenzotiofenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en halo y alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₁ es benzotiofenilo o dibenzotiofenilo no sustituido, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

10 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₁ es dibenzotiofenilo no sustituido,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

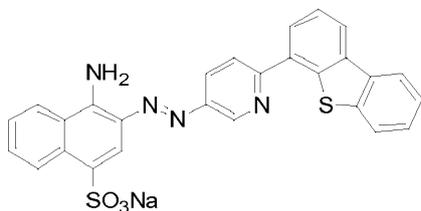
15 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₂ es hidrógeno, halo o alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

20 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₂ es hidrógeno o alquilo,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

25 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de fórmula (I), en donde
R₂ es hidrógeno,
o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

30 En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es un compuesto seleccionado entre los compuestos 1 a 76 enumerados en la Tabla 1 anterior, o una forma de ácido libre, óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

En una realización del último aspecto, el compuesto de la presente descripción es el compuesto de la fórmula

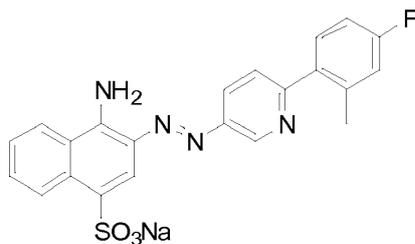


que es el Compuesto 57 enumerado en la Tabla 1 anterior, o un óxido, éster, profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, concretamente una sal sódica del mismo. Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos ilustran la presente descripción.

Ejemplos de síntesis

45 Ejemplo de síntesis 1: Síntesis del compuesto 32: sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina

50

Se añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (5,0 g, 31,5 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,35 g, 0,3 mmoles) a 1,2-dimetoxietano (50 ml), a continuación se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se vertieron ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (31,5 mmoles) y carbonato sódico acuoso 2M (31,5 ml), y la temperatura se elevó a 80°C. Después de la reacción a 80°C durante 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título.

(ii) 6-(4-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina

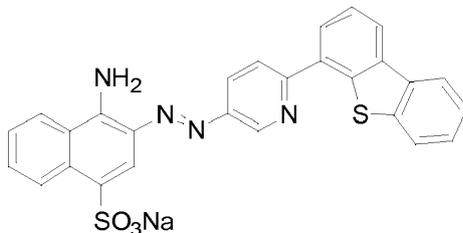
Se mezclaron etanol (20 ml) y agua (5 ml), se les añadió polvo de hierro y se calentaron a 70-80°C. Se añadió cloruro de amonio (0,1 g, 2,1 mmoles), seguido de 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina (10,0 mmoles) obtenida en (i). La reacción se llevó a cabo a 70-80°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, el polvo de hierro se filtró mientras estaba caliente a través de Celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en alcohol isopropílico, se cristalizó y se filtró con adición de agua para proporcionar el compuesto del título.

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

La 6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina (58,9 mmoles) obtenida en el apartado (ii) se disolvió en ácido acético al 99% (50 ml) y se añadió ácido clorhídrico al 35% (25 g) para formar hidrocioruro. Enfriando sobre hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa al 36% de nitrito de sodio (12 g, 62,5 mmoles) a 0-5°C, y la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió ácido amidosulfúrico y la reacción se llevó a cabo durante 5 minutos adicionales, dando como resultado una solución diazoica. El ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico (13,0 g, 58,4 mmoles) se suspendió en agua (130 ml) y el pH de la suspensión se ajustó a un pH de 8 a 9 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La mezcla se enfrió a 5-10°C y se le añadió gota a gota la solución diazoica obtenida a 5-10°C, durante lo cual se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% para mantener el pH entre 7 y 9. Después de completar la adición, la reacción se llevó a cabo a 5-10°C durante 1 hora, a continuación la temperatura se elevó a temperatura ambiente. La extracción se realizó con cloruro de sodio acuoso saturado, y los cristales precipitados se filtraron con succión. La purificación por cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título.

RMN H^1 δ [ppm] = 9,22 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,76 (1H, d, J = 8,1), 8,49-8,44 (2H, m), 8,34 (1H, s), 7,82 (2H, s ancho), 7,67-7,47 (4H, m), 7,21-7,11 (2H, m), 2,41 (3H, s). RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm] = 163,5, 160,3, 158,2, 147,1, 146,7, 145,4, 138,8, 138,7, 136,1, 136,1, 132,4, 132,1, 131,8, 131,7, 129,2, 128,6, 128,3, 127,2, 125,1, 124,6, 124,2, 124,0, 117,3, 117,1, 116,6, 112,9, 112,6, 20,4, 20,4.

Ejemplo de síntesis 2: Síntesis del compuesto 57: sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-Dibenzotiofeno-4-il-5-nitropiridina

Se añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (3,0 g, 18,9 mmoles), ácido 4-dibenzotiofenoborónico (4,7 g, 20,8 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2 g, 0,2 mmoles) a 1,2-dimetoxietano (30 ml), a continuación se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación se vertió carbonato de sodio acuoso 1 M (40 ml) y la temperatura se elevó a 80°C. Después de la reacción a 80°C durante 6 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cristalizó con adición de agua. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título.

(ii) 6-Dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilamina

Se mezclaron etanol (20 ml) y agua (5 ml), se les añadió polvo de hierro y se calentaron a 70-80°C. Se añadió cloruro de amonio (0,1 g, 2,1 mmoles), seguido de 2-dibenzotiofeno-4-il-5-nitropiridina (3,3 g, 10,0 mmoles) obtenida en el apartado (i). La reacción se llevó a cabo a 70-80°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, el polvo de hierro se filtró mientras estaba caliente a través de Celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en alcohol isopropílico, se cristalizó y se filtró con adición de agua para proporcionar el compuesto del título.

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

La 6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilamina (39,5 g, 143,0 mmoles) obtenida en el apartado (ii) se disolvió en tetrahidrofurano/agua (2600 ml), se le añadió ácido sulfúrico al 98% (42,5 g) para formar sulfato. Enfriando sobre hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (13,3 g, 192,5 mmoles) a 0-5°C, y la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió ácido amidosulfúrico y la reacción se llevó a cabo durante 5 minutos adicionales, dando como resultado una solución diazoica.

Se suspendió en agua ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico (31,6 g, 141,5 mmoles) y se ajustó el pH de la suspensión a un pH de 8 a 9 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La mezcla se enfrió a 5-10°C y se le añadió gota a gota la solución diazoica obtenida a 5-10°C, durante lo cual se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% para mantener el pH entre 7 y 9. Después de completar la adición la reacción se llevó a cabo a 5-10°C durante 1 hora, a continuación la temperatura se elevó a temperatura ambiente. A presión reducida, se eliminó por destilación el tetrahidrofurano y se añadió una solución saturada de cloruro de sodio. Los cristales precipitados se filtraron con succión, se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (29,0 g, 38,1%). RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,40 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,61 (1H, dd, J = 8,7, 2,4Hz), 8,51 (1H, J = 7,8Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,44-8,39 (3H, m), 8,36 (1H, s), 8,10-8,07 (1H, m), 7,88 (2H, s ancho), 7,72-7,66 (1H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 7,56-7,49 (3H, m)
RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm] = 154,7, 147,6, 147,2, 144,7, 141,6, 136,9, 136,5, 134,2, 132,5, 132,2, 132,1, 129,4, 128,7, 128,4, 127,9, 127,2, 125,6, 125,2, 125,1, 124,6, 124,3, 124,1, 123,1, 122,6, 121,9, 121,4, 116,1

Ejemplos de pruebas biológicas

Ejemplo de Prueba 1: Análisis de los efectos de los Compuestos 32 y 57 para mejorar el metabolismo en ratones de tipo salvaje y ratones transgénicos que expresan de manera anormalmente alta leptina en condiciones de dieta alta en grasas

Ratones de tipo salvaje macho de ocho semanas de edad y ratones transgénicos que expresan de manera anormalmente alta leptina (LepTg) (Ogawa et al. Diabetes 48:1822-1829, 1999, preparados en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Kyoto) se dividieron en tres grupos de tratamiento, respectivamente: "dieta convencional (SD) + vehículo (V)", "60% de dieta alta en grasas (HFD) + vehículo" y "60% de dieta alta en grasa + Compuesto 57". Los ratones se mantuvieron durante cuatro semanas con alimentación ad libitum, y se midió el peso corporal y la ingesta de alimentos de los ratones. El vehículo y el Compuesto 57 se administraron a los ratones mediante inyección intraperitoneal una vez al día. La dosis del Compuesto 57 fue de 50 mg/kg/día. Después de las cuatro semanas, los ratones se sacrificaron y se recogieron sangre, tejidos adiposos del epidídimo y el hígado. Se midieron el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado, los niveles de triglicéridos en el hígado y los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, colesterol total (Col T), triglicéridos (TG) y ácidos grasos no esterificados (NEFA) (n = 5 para cada grupo). La dosis equivalente del Compuesto 32 se sometió a ensayo de manera similar (n = 5 para cada grupo).

El peso corporal de los ratones transgénicos fue menor que el de los ratones de tipo salvaje antes de que se alimentaran con la dieta alta en grasas (Fig. 1, izquierda). El aumento de peso causado por la dieta alta en grasas fue más notable en los ratones transgénicos que en los ratones de tipo salvaje. Después de las cuatro semanas, el peso corporal de los ratones transgénicos fue tan alto como el de los ratones de tipo salvaje. El peso corporal de los ratones de tipo salvaje y los ratones transgénicos a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 no aumentó en condiciones de dieta alta en grasas. La ingesta de alimentos de los ratones de tipo salvaje y los ratones transgénicos a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 no aumentó en condiciones de dieta alta en grasas (Fig. 1, derecha).

El peso de los tejidos adiposos aumentó en condiciones de dieta rica en grasas en los ratones de tipo salvaje y los ratones transgénicos, pero no aumentó en los ratones a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 en ambos grupos (Fig. 2, izquierda). El peso del hígado y los niveles de triglicéridos del hígado se analizaron como indicadores de esteatosis (Fig. 2, medio y derecha). El peso del hígado y los niveles de triglicéridos en el hígado aumentaron en condiciones de dieta rica en grasas en los ratones de tipo salvaje y los ratones transgénicos, pero no aumentó en los ratones a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 en ambos grupos.

Con respecto al metabolismo de la glucosa, los niveles aleatorios de glucosa en plasma y los niveles de insulina en plasma aumentaron en condiciones de dieta rica en grasas en los ratones de tipo salvaje y los ratones transgénicos, pero no aumentaron en los ratones a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 en ambos grupos (Fig. 3).

Con respecto al metabolismo de lípidos, se analizaron los niveles plasmáticos de colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados (Fig. 4). Estos aumentaron en condiciones de dieta alta en grasa en los ratones de tipo salvaje y los ratones transgénicos, pero no aumentaron en los ratones a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 en ambos grupos.

La dieta alta en grasas es generalmente conocida por inducir resistencia a la leptina. Se ha informado de que la

resistencia a la leptina es inducida fuertemente en ratones LepTg alimentados con una dieta alta en grasas. En este estudio, la dieta alta en grasas provocó el notable aumento de peso en ratones transgénicos que expresaban en exceso la leptina hasta el mismo nivel que los ratones de tipo salvaje. El resultado sugiere que condiciones en donde la leptina es ineficaz a pesar de su expresión anormalmente alta, indujeron resistencia a la leptina. Aunque la dieta alta en grasas aumentó el peso corporal, la ingesta de alimentos, el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado, los niveles de triglicéridos del hígado y los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en los ratones de tipo salvaje y los ratones transgénicos, los aumentos fueron suprimidos mediante la administración del Compuesto 57 o 32. En los ratones tratados, estos parámetros fueron tan bajos como los de los ratones alimentados con la dieta convencional, en la que no se desarrolló resistencia a la leptina. Los resultados significan que los compuestos previenen el desarrollo de resistencia a la leptina.

Ejemplo de Prueba 2: Análisis de los efectos de los Compuestos 32 y 57 para mejorar el metabolismo en ratones ob/ob con deficiencia de leptina

Los ratones ob/ob no pueden producir leptina debido a una mutación en el gen de la leptina (Zhang et al. Nature 372:425-432, 1994). Ratones macho ob/ob de ocho semanas de edad, adquiridos de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC., se dividieron en dos grupos de tratamiento: "Vehículo (V)" y "Compuesto 57". Los ratones se mantuvieron durante cuatro semanas con alimentación ad libitum de dieta convencional (SD), y se midió el peso corporal y la ingesta de alimentos de los ratones. El vehículo y el Compuesto 57 se administraron a los ratones mediante inyección intraperitoneal una vez al día. La dosis del Compuesto 57 fue de 50 mg/kg/día. Después de las cuatro semanas, los ratones se sacrificaron y se recogieron sangre, tejidos adiposos del epidídimo y el hígado. Se midieron el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado, los niveles de triglicéridos del hígado y los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, colesterol total (Col T), triglicéridos (TG) y ácidos grasos no esterificados (NEFA) (n = 5 para cada grupo). La dosis equivalente del Compuesto 32 se sometió a ensayo de manera similar (n = 5 para cada grupo).

La administración del Compuesto 57 disminuyó el peso corporal en los ratones ob/ob, pero el Compuesto 32 no (Fig. 5, izquierda). La ingesta de alimentos no cambió en ninguno de los grupos a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 5, derecha). El peso de los tejidos adiposos disminuyó en el grupo al que se había administrado el Compuesto 57, pero no cambió en el grupo al que se había administrado el Compuesto 32 (Fig. 6, izquierda). El peso del hígado y los niveles de triglicéridos en el hígado, indicadores de esteatosis, disminuyeron en el grupo al que se había administrado el Compuesto 57, pero no cambiaron en el grupo al que se había administrado el Compuesto 32 (Fig. 6, medio y derecha). Con respecto al metabolismo de la glucosa, los niveles aleatorios de glucosa en plasma y los niveles de insulina en plasma no cambiaron en ambos grupos (Fig. 7). Con respecto al metabolismo de los lípidos, el Compuesto 57 disminuyó los niveles de colesterol total y los niveles de ácidos grasos no esterificados, pero no cambió claramente los niveles de triglicéridos (Fig. 8, paneles superiores). El compuesto 32 no causó un cambio claro en estos parámetros (Fig. 8, paneles inferiores).

En el Ejemplo de Prueba 2 se probaron los efectos de los Compuestos 57 y 32 en ausencia de leptina. El compuesto 57 no modificó la ingesta de alimentos y los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y triglicéridos, pero disminuyó el peso corporal, el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado, los niveles de triglicéridos del hígado y los niveles plasmáticos de colesterol total, y ácidos grasos no esterificados. El compuesto 32 no cambió estos parámetros. Los resultados sugieren que en el Ejemplo de Prueba 1, los Compuestos 57 y 32 suprimieron el aumento de parámetros tales como el peso corporal a través de un efecto dependiente de la leptina, por ejemplo el efecto para suprimir la ingesta de alimentos. Los resultados también sugieren la posibilidad de que el Compuesto 57 tenga un efecto independiente de la leptina para mejorar el metabolismo de los lípidos, por ejemplo, un efecto para disminuir los lípidos en la sangre o en los tejidos, además del efecto para mejorar la resistencia a la leptina.

Ejemplo de Prueba 3: Análisis de los efectos de los Compuestos 32 y 57 para mejorar el metabolismo en ratones A-ZIP/F-1, un modelo de lipodistrofia generalizada

Los ratones A-ZIP/F-1, que se utilizan como modelo de lipodistrofia generalizada, carecen sustancialmente de adipocitos blancos y, por lo tanto, no pueden producir leptina (Moitra et al. Genes Dev 12: 3168-3181, 1998). Los ratones A-ZIP/F-1 macho de ocho semanas de edad, donados del Dr. Reitman de los Institutos Nacionales de la Salud, se dividieron en dos grupos de tratamiento: "Vehículo (V)" y "Compuesto 57". Los ratones se mantuvieron durante cuatro semanas con alimentación ad libitum de la dieta convencional (SD), y se midió el peso corporal y la ingesta de alimentos de los ratones. El vehículo y el Compuesto 57 se administraron a los ratones mediante inyección intraperitoneal una vez al día. La dosis del Compuesto 57 fue de 50 mg/kg/día. Después de las cuatro semanas, los ratones se sacrificaron y se recogieron sangre, tejidos adiposos del epidídimo y el hígado. Se midieron el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado, los niveles de triglicéridos del hígado, los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, colesterol total (Col T), triglicéridos (TG) y ácidos grasos no esterificados (NEFA) (n = 5 para cada grupo). La dosis equivalente del Compuesto 32 se probó de manera similar (n = 5 para cada grupo).

La administración del Compuesto 57 disminuyó ligeramente el peso corporal en los ratones A-ZIP/F-1, pero el

Compuesto 32 no lo hizo (Fig. 9, izquierda). La ingesta de alimentos no cambió en ninguno de los grupos a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 9, derecha). El peso de los tejidos adiposos no se puede estimar porque los ratones son un modelo de lipodistrofia generalizada (Fig. 10, izquierda). El peso del hígado y los niveles de triglicéridos en el hígado, los indicadores de esteatosis, disminuyeron en el grupo al que se había administrado el Compuesto 57, pero no cambiaron en el grupo al que se había administrado el Compuesto 32 (Fig. 10, medio y derecha). Con respecto al metabolismo de la glucosa, los niveles aleatorios de glucosa en plasma y los niveles de insulina en plasma no cambiaron en ambos grupos (Fig. 11). Con respecto al metabolismo de los lípidos, el Compuesto 57 disminuyó los niveles de colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados, pero el Compuesto 32 no cambió estos parámetros (Fig. 12).

En el Ejemplo de Prueba 3, como en el Ejemplo de Prueba 2, se probaron los efectos de los Compuestos 57 y 32 en ausencia de leptina. El compuesto 57 no cambió la ingesta de alimentos y los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, pero disminuyó el peso corporal, el peso del hígado, los niveles de triglicéridos del hígado y los niveles plasmáticos de colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados. El compuesto 32 no causó la mejora de la resistencia a la leptina, que se observó en el Ejemplo de Prueba 1. Los resultados sugieren que en el Ejemplo de Prueba 1, los Compuestos 57 y 32 suprimieron el aumento de parámetros tales como el peso corporal a través de un efecto dependiente de la leptina, por ejemplo el efecto para suprimir la ingesta de alimentos. Los resultados también sugieren la posibilidad de que el Compuesto 57 tenga un efecto independiente de la leptina para mejorar el metabolismo de los lípidos, por ejemplo, un efecto para disminuir los lípidos en la sangre o en los tejidos, además del efecto para mejorar la resistencia a la leptina.

Ejemplo de Prueba 4: Análisis de los efectos de los Compuestos 32 y 57 para mejorar el metabolismo en ratones que tienen obesidad inducida por la dieta causada por una dieta alta en grasas

Ratones de tipo salvaje macho de ocho semanas de edad y ratones transgénicos que expresan de manera anormalmente alta leptina (LepTg) (véase el Ejemplo de Prueba 1) se dividieron en dos grupos, respectivamente (n = 4 y 12), y se mantuvieron durante cuatro semanas bajo una dieta convencional (SD) o condiciones de dieta alta en grasas (HFD). Todos los ratones alimentados con la dieta convencional durante las cuatro semanas se asignaron al grupo "vehículo (V)" y se alimentaron con la dieta convencional durante otras cuatro semanas, y a continuación se midieron el peso corporal y la ingesta de alimentos de los ratones. Los ratones alimentados con la dieta alta en grasas durante las cuatro semanas se dividieron en tres grupos: "vehículo (V)", "Compuesto 57" y "Compuesto 32", y se alimentaron con la dieta alta en grasas durante otras cuatro semanas, y a continuación se midió el peso corporal y la ingesta de alimentos de los ratones. El vehículo, el Compuesto 57 y el Compuesto 32 se administraron a los ratones mediante inyección intraperitoneal una vez al día. Cada dosis de los Compuestos 57 y 32 fue de 50 mg/kg/día. Finalmente, se sacrificaron los ratones y se recogieron sangre, tejidos adiposos del epidídimo y el hígado. Se midieron el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado y los niveles plasmáticos de glucosa y triglicéridos (n = 4 para cada grupo).

Cuando se administró el Compuesto 57 o 32 a los ratones de tipo salvaje y a los ratones transgénicos en los que la obesidad fue causada por la dieta alta en grasas durante cuatro semanas, su peso corporal disminuyó a pesar de la dieta alta en grasas (Fig. 13). La pérdida de peso fue más notable en los ratones transgénicos que en los ratones de tipo salvaje. La ingesta de alimentos disminuyó significativamente en los ratones de tipo salvaje a los que se había administrado el Compuesto 57 y los ratones transgénicos a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 14). El peso de los tejidos adiposos disminuyó significativamente en los ratones transgénicos a los que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 15). El peso del hígado, un indicador de esteatosis, disminuyó solo en los ratones transgénicos a los que se había administrado el Compuesto 57 (Fig. 16). Los niveles en sangre de glucosa y triglicéridos disminuyeron tanto en los ratones de tipo salvaje como en los ratones transgénicos cuando se les administró el Compuesto 57 o 32 (Fig. 17 y 18).

En el Ejemplo de Prueba 4, se probaron los efectos de los Compuestos 57 y 32 en los ratones que tienen obesidad. De acuerdo con los resultados del Ejemplo de Prueba 1, se cree que los ratones tienen resistencia a la leptina. En este estudio, el Compuesto 57 disminuyó el peso corporal, la ingesta de alimentos, el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado y los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, y el Compuesto 32 disminuyó el peso corporal, la ingesta de alimentos, el peso de los tejidos adiposos, y los niveles plasmáticos de glucosa e insulina. Los resultados indican que los compuestos no solo previenen el desarrollo de resistencia a la leptina, sino que también mejoran la resistencia a la leptina que ya se haya desarrollado.

Ejemplo de prueba 5: Análisis de los efectos de los Compuestos 32 y 57 para mejorar el metabolismo en ratas de tipo salvaje en condiciones de dieta alta en grasas

Las ratas macho de ocho semanas de edad de tipo salvaje se dividieron en cuatro grupos de tratamiento: "dieta convencional (SD) + vehículo (V)", "60% de dieta alta en grasas (HFD) + vehículo", "60% de dieta alta en grasas + Compuesto 57", y "60% de dieta alta en grasas + Compuesto 32". Las ratas se mantuvieron durante cuatro semanas con alimentación ad libitum y se midió el peso corporal de las ratas. El vehículo, el Compuesto 32 y el Compuesto 57

se administraron a las ratas mediante inyección intraperitoneal una vez al día. Cada dosis de los Compuestos 32 y 57 fue de 20 mg/kg/día. Después de las cuatro semanas, se sacrificaron las ratas, se recogió la sangre y se midieron los niveles plasmáticos de glucosa e insulina (n = 5 para cada grupo).

5 El peso corporal aumentó más notablemente en las ratas de tipo salvaje alimentadas con la dieta alta en grasas que en las alimentadas con la dieta convencional (Fig. 19). El aumento de peso causado por la dieta alta en grasas no se observó en las ratas de tipo salvaje a las que se había administrado el Compuesto 57 o 32. Con respecto al metabolismo de la glucosa, los niveles aleatorios de glucosa en plasma y los niveles de insulina en plasma aumentaron en las ratas de tipo salvaje alimentadas con la dieta alta en grasas, pero no aumentó cuando se les administró el Compuesto 57 o 32 (Fig. 20).

15 La dieta alta en grasas aumentó el peso corporal y los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ratas de tipo salvaje, como se observa en los ratones de tipo salvaje. Los resultados sugieren que la resistencia a la leptina se indujo tanto en ratas como en ratones. El compuesto 57 o 32 suprimió los aumentos también en ratas a niveles tan bajos como los de las ratas alimentadas con la dieta convencional, en la que no se desarrolló resistencia a la leptina. Los resultados significan que los compuestos previenen el desarrollo de resistencia a la leptina también en ratas.

Ejemplo de prueba 6: Análisis de los efectos de los Compuestos 32 y 57 para mejorar el metabolismo en ratas Lep^{mkyo}/Lep^{mkyo} con deficiencia de leptina

20 Las ratas Lep^{mkyo}/Lep^{mkyo} no pueden producir leptina debido a una mutación en el gen de la leptina (Aizawa-Abe et al. *Physiol Genomics* 45: 786-793, 3013, preparadas en el Instituto de Animales de Laboratorio, Escuela de Graduados de Medicina, Universidad de Kyoto). Las ratas Lep^{mkyo}/Lep^{mkyo} macho de ocho semanas se dividieron en tres grupos de tratamiento: "Vehículo (V)", "Compuesto 57" y "Compuesto 32". Las ratas se mantuvieron durante cuatro semanas con alimentación ad libitum de la dieta convencional y se midió el peso corporal de las ratas. El vehículo, el Compuesto 57 y el Compuesto 32 se administraron a las ratas mediante inyección intraperitoneal una vez al día. Cada dosis de los Compuestos 57 y 32 fue de 20 mg/kg/día. Después de las cuatro semanas, se sacrificaron las ratas, se recogió la sangre y se midieron los niveles plasmáticos de glucosa e insulina (n = 5 para cada grupo).

30 No se encontró diferencia en el peso corporal entre las ratas Lep^{mkyo}/Lep^{mkyo} a las que se había administrado el Compuesto 57 o 32 y las ratas a las que se había administrado el vehículo (Fig. 21). Con respecto al metabolismo de la glucosa, los niveles aleatorios de glucosa en plasma y la insulina en plasma no cambiaron en las ratas a las que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 22).

35 En el Ejemplo de Prueba 6, se evaluaron los efectos de los Compuestos 57 y 32 en ausencia de leptina. Los compuestos 57 y 32 no cambiaron el peso corporal y los niveles plasmáticos de glucosa e insulina. Los resultados sugieren que en el Ejemplo de Prueba 5, los Compuestos 57 y 32 suprimieron el aumento de parámetros tales como el peso corporal de una manera dependiente de la leptina.

40 Ejemplo de Prueba 7: Análisis de los efectos de los Compuestos 32 y 57 para mejorar el metabolismo en ratas con el gen de Seipina desactivado "Seipina KO", un modelo de lipodistrofia generalizada

45 Las ratas con el gen de Seipina desactivado tienen una mutación en el gen de la Seipina, el gen causante de la lipodistrofia generalizada humana, y se utilizan como modelo de lipodistrofia generalizada. Las ratas carecen sustancialmente de adipocitos blancos y, por lo tanto, no pueden producir leptina. Las ratas fueron preparadas en Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Kyoto. Las ratas con el gen de Seipina desactivado macho de ocho semanas de edad se dividieron en tres grupos de tratamiento: "Vehículo (V)", "Compuesto 57" y "Compuesto 32". Las ratas se mantuvieron durante cuatro semanas con alimentación ad libitum de la dieta convencional y se midió el peso corporal de las ratas. El vehículo, el Compuesto 57 y el Compuesto 32 se administraron a las ratas mediante inyección intraperitoneal una vez al día. Cada dosis de los Compuestos 57 y 32 fue de 20 mg/kg/día. Después de las cuatro semanas se sacrificaron las ratas, se recogió la sangre y se midieron los niveles plasmáticos de glucosa e insulina (n = 3 para cada grupo).

55 El peso corporal no cambió en las ratas con el gen de la Seipina desactivado a las que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 23). Con respecto al metabolismo de la glucosa, los niveles aleatorios de glucosa en plasma y la insulina en plasma no cambiaron en las ratas a las que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 24).

60 En el Ejemplo de Prueba 7, como en el Ejemplo de Prueba 6, se probaron los efectos de los Compuestos 57 y 32 en ausencia de leptina. Los compuestos 57 y 32 no causaron cambios en el peso corporal ni en los niveles plasmáticos de glucosa e insulina. Los resultados sugieren que en el Ejemplo de Prueba 5, los Compuestos 57 y 32 suprimieron el aumento de parámetros tales como el peso corporal de una manera dependiente de la leptina.

Ejemplo de Prueba 8: Análisis de los efectos de los Compuestos 32 y 57 para mejorar el metabolismo en ratas que tienen obesidad inducida por la dieta causada por una dieta alta en grasas

5 Se dividieron ratas de tipo salvaje macho de ocho semanas de edad en dos grupos (n = 5 y 15) y se mantuvieron durante cuatro semanas bajo una dieta convencional (SD) o en condiciones de dieta alta en grasas (HFD). Todas las ratas alimentadas con la dieta convencional durante las cuatro semanas se asignaron al grupo "vehículo (V)" y se alimentaron con la dieta convencional durante otras cuatro semanas, y a continuación se midió el peso corporal de las ratas. Los ratones alimentados con la dieta alta en grasas durante las cuatro semanas se dividieron en tres grupos: "vehículo", "Compuesto 57" y "Compuesto 32", y se alimentaron con la dieta alta en grasas durante otras 10 cuatro semanas, y a continuación se midió el peso corporal de las ratas. El vehículo, el Compuesto 57 y el Compuesto 32 se administraron a las ratas mediante inyección intraperitoneal una vez al día. Cada dosis de los Compuestos 57 y 32 fue de 20 mg/kg/día. Finalmente, se sacrificaron las ratas, se recogieron la sangre, los tejidos adiposos del epidídimo y el hígado, y se midieron el peso de los tejidos adiposos, el peso del hígado y los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados. (n = 5 para cada grupo). 15

20 Cuando se administró el Compuesto 57 o 32 a ratas de tipo salvaje en las cuales la obesidad fue causada por la dieta alta en grasas durante cuatro semanas, su peso corporal disminuyó a pesar de la dieta alta en grasas (Fig. 25). El peso de los tejidos adiposos aumentó en las ratas alimentadas con la dieta alta en grasas y disminuyó en las ratas a las que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 26). Con respecto al metabolismo de la glucosa, los niveles plasmáticos de glucosa e insulina aumentaron en las ratas alimentadas con la dieta alta en grasas y disminuyeron en las ratas a las que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 27). Con respecto al metabolismo de los lípidos, los niveles plasmáticos de colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados disminuyeron en las ratas a las que se había administrado el Compuesto 57 o 32 (Fig. 28). 25

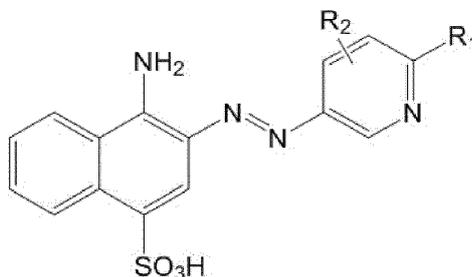
30 En el Ejemplo de Prueba 8 se probaron los efectos de los Compuestos 57 y 32 en las ratas que tenían obesidad. De acuerdo con los resultados del Ejemplo de Prueba 5, se cree que las ratas, así como los ratones en los ejemplos anteriores, tienen resistencia a la leptina. En este estudio, los Compuestos 57 y 32 disminuyeron el peso corporal, el peso de los tejidos adiposos y los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados. Los resultados indican que los compuestos no solo previenen el desarrollo de la resistencia a la leptina, sino que también mejoran la resistencia a la leptina que ya se haya desarrollado en ratas y en ratones.

Aplicabilidad industrial

35 Los resultados de las pruebas farmacológicas demuestran que los compuestos de la presente descripción, concretamente los compuestos 32 y 57 mejoran la resistencia a la leptina y, por lo tanto, son útiles para tratar y/o prevenir un trastorno asociado con la resistencia a la leptina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en donde

10 R_1 es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxi, alquiltio, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-carboxiéster, ciano, oxo, heterocicloalquilo y alcoxi sustituido con heteroarilo, y

15 R_2 es hidrógeno, halo, alquilo, fenilo o piridilo, o un óxido, éster, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno asociado con la resistencia a la leptina seleccionado del grupo que consiste en síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tal como diabetes mellitus, diabetes gestacional, diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes mellitus no insulino dependiente, complicaciones diabéticas seleccionadas del grupo que consiste en retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética, hipertrigliceridemia, nivel elevado de triglicéridos plasmáticos postprandial, hipoalfalipoproteinemia, hiperfagia y esteatosis.

25 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es naftilo, fluorenilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, carbazol, benzotiazol, oxazol, isoxazol, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, triantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo, o fenoxazilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo y alquilo, por lo que es preferible que R_1 sea naftilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, indolilo, carbazol, benzotiazol, quinolilo, isoquinolilo, tiantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo, fenoxiazilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo.

30 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R_1 es benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo o tiantrenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo, por lo que es preferible que R_1 sea benzotiofenilo o dibenzotiofenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo; es más preferible que R_1 sea dibenzotiofenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo y es más preferible que R_1 sea dibenzotiofenilo no sustituido.

40 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquiltio, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-carboxi éster, ciano, heterocicloalquilo y alcoxi sustituido con heteroarilo, con lo que es preferible que R_1 sea fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi, alquiltio, fenilo, fenilo sustituido con halógeno o alquilo, piridilo y morfolinilo; es más preferible que R_1 sea fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi y alquiltio.

50 5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, hidroxilo o alcoxi sustituido con carboxi, ariloxi, CHO, alquilo C(O), arilo C(O), alquilen C(O)- carboxilo, alquilen C(O)- carboxi éster, ciano, heterocicloalquilo y heteroarilo alcoxi sustituido, y R_2 es hidrógeno, alquilo, fenilo o piridilo.

55 6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R_1 es fenilo que puede estar sustituido

con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido con halógeno o alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxilo, ariloxi, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilen-carboxilo, C(O)-alquilen-carboxilo éster, ciano, heterocicloalquilo y alcoxi sustituido con heteroarilo.

5 7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido con halógeno o alquilo, piridilo y morfolinilo.

10 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R₁ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo, por lo que es preferible que R₁ sea fenilo sustituido con halo y alquilo; y es más preferible que R₁ sea fenilo sustituido con flúor y metilo.

15 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R₁ es naftilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, indolilo, carbazol, quinolilo, isoquinolilo, tiantrenilo, fenoxatiinilo, fenotiazilo o fenoxazilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo.

20 10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₂ es hidrógeno, halo, o alquilo.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R₂ es hidrógeno o alquilo, preferiblemente hidrógeno.

25 12. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en

ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-p-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 30 ácido 4-amino-3-(6-m-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-o-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 3-[6-(2-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico,
 35 ácido 3-[6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico,
 ácido 3-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 40 ácido 4-amino-3-[6-(2-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(3-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 45 ácido 4-amino-3-[6-(2-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 50 ácido 4-amino-3-[6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 4-{4-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenil}-4-oxobutirato de metilo,
 ácido 4-amino-3-(6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 55 ácido 4-amino-3-[6-(3-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4-benzoilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 60 ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,

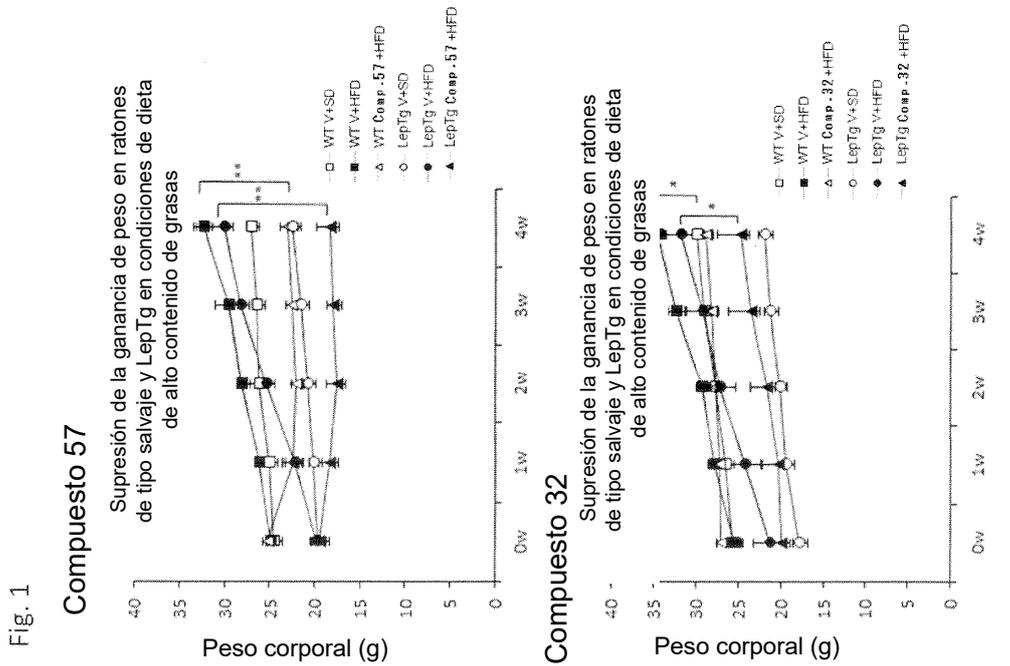
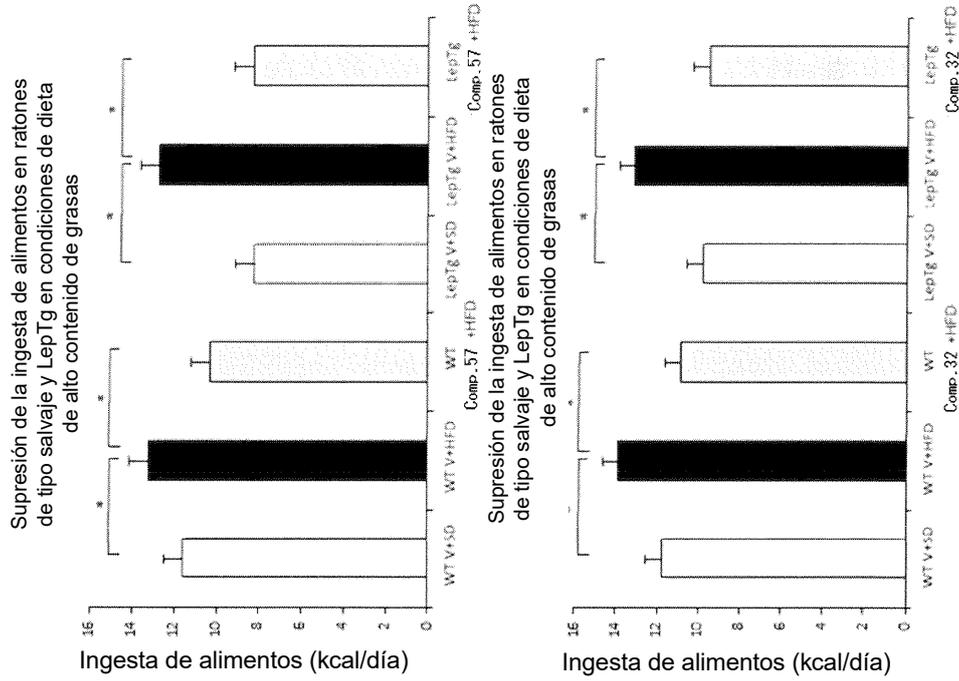
- ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4-butilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 5 ácido 4-amino-3-[6-[2-(6-hidroxihexiloxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-{2-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenoxi}butírico,
 ácido 4-amino-3-[6-[2-(3-hidroxipropoxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 10 ácido 4-amino-3-[6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 15 ácido 4-amino-3-[6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-butoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 20 ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-oxazol-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-naftaleno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-dibenzofuran-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 25 ácido 4-amino-3-(6-benzo[b]tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 sal de potasio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
 ácido 4-amino-3-{[2,3']bipiridinil-5-ilazo}naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(4 metil [2,3']bipiridinil 5 ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-{[3,2';6',3"] terpiridin-3'-ilazo}naftaleno-1-sulfónico,
 30 ácido 4-amino-3-[6-(5,5-dioxo-5H-5λ6-dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-tiantreno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-metilpiridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-[3-(piridin-3-ilmetoxi) dibenzotiofeno-4-il] piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-quinolino-8-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 35 ácido 4-amino-3-[6-(2-metilquinolin-8-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-(5,6-difenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxi-3-etoxi-5-formilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico, y
 40 ácido 4-amino-3-[6-(2-etoxi-3-formil-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,
 o un óxido, éster, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico, o ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico,
 45 o un óxido, éster, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que se utiliza combinado con un agonista del receptor de leptina.

50 15. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende administrar el compuesto de fórmula (I) expuesto en la reivindicación 1 a un animal no humano tal como un animal de compañía, preferiblemente un perro o un gato.

Fig. 1



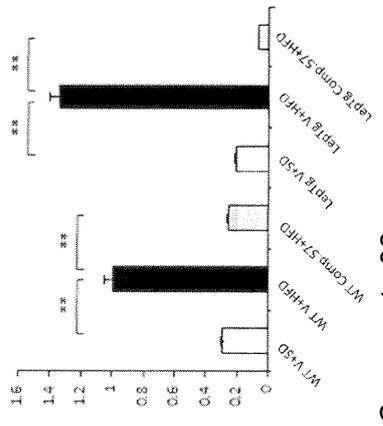
n = 5 / grupo
* p < 0.05, ** p < 0.01

Fig. 2

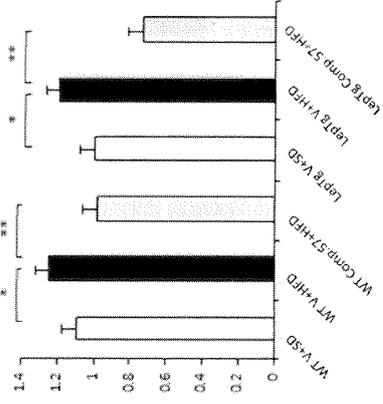
Fig. 2 Supresión del incremento de peso de tejidos adiposos, peso de hígado y niveles de triglicéridos en hígado en ratones de tipo salvaje y LepTg en condiciones de dieta de alto contenido de grasas

Compuesto 57

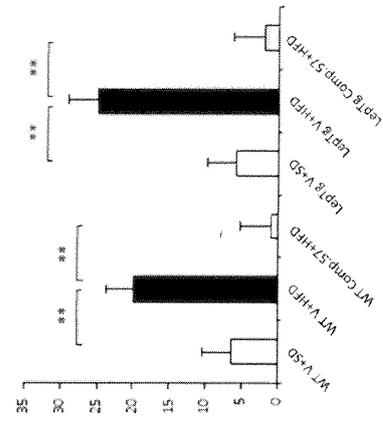
Tejidos adiposos epididimales (g)



Hígado (g)

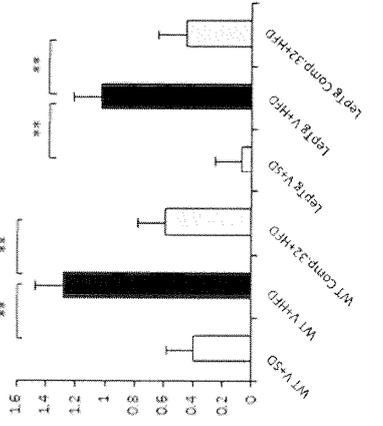


Triglicéridos en hígado (mg/g)

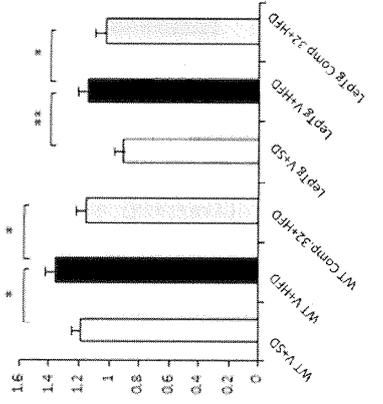


Compuesto 32

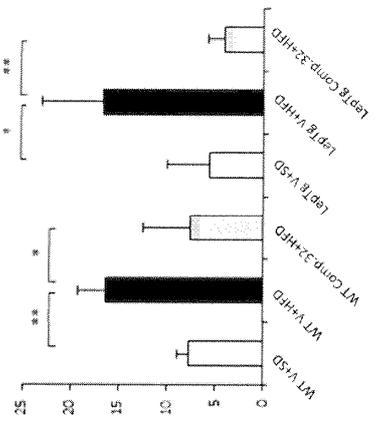
Tejidos adiposos epididimales (g)



Hígado (g)



Triglicéridos en hígado (mg/g)



n = 5 / grupo
*p < 0.05, **p < 0.01

Fig. 3

Mejora de la resistencia a la insulina en ratones de tipo salvaje y LepTg en condiciones de dieta de alto contenido de grasas

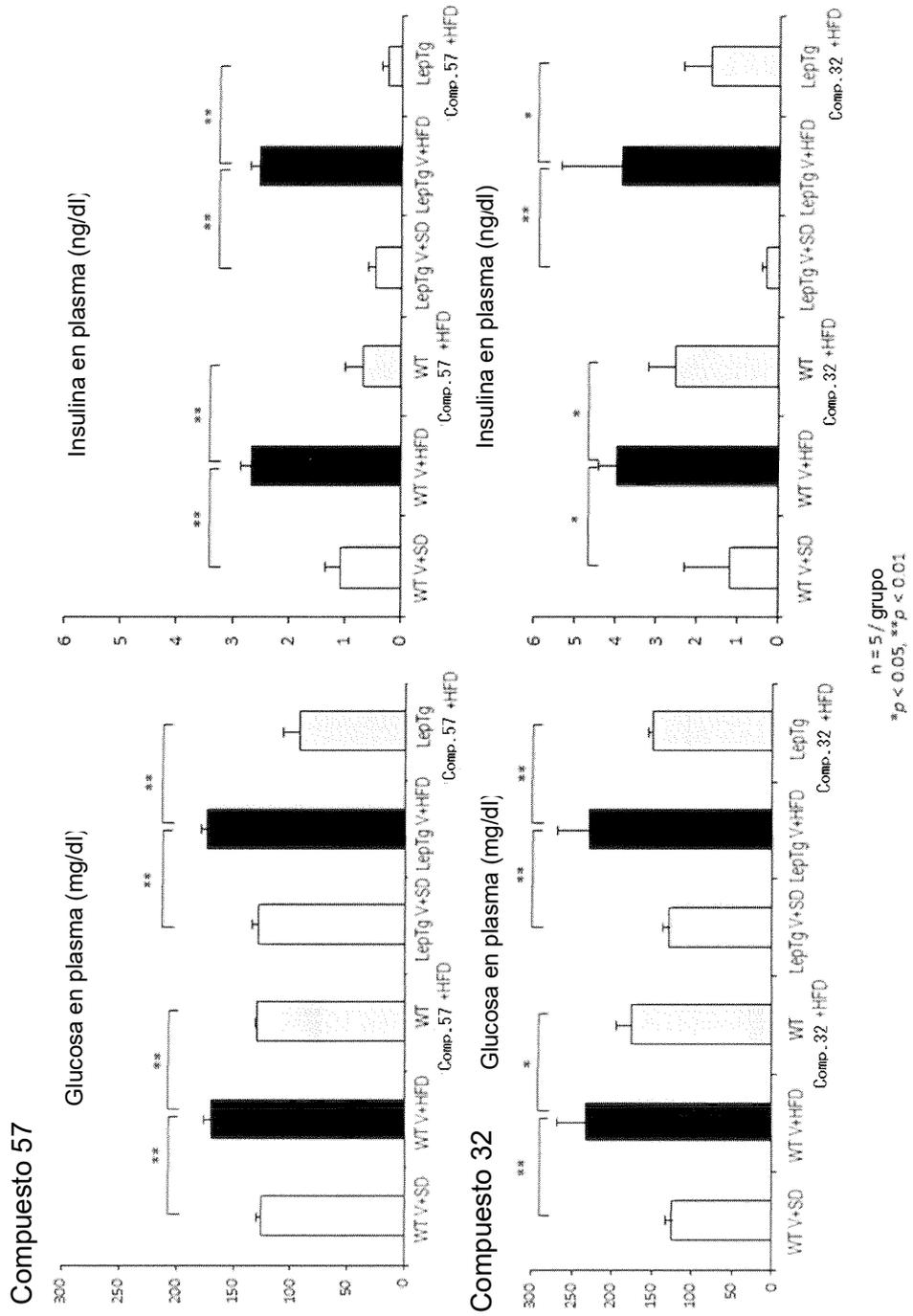
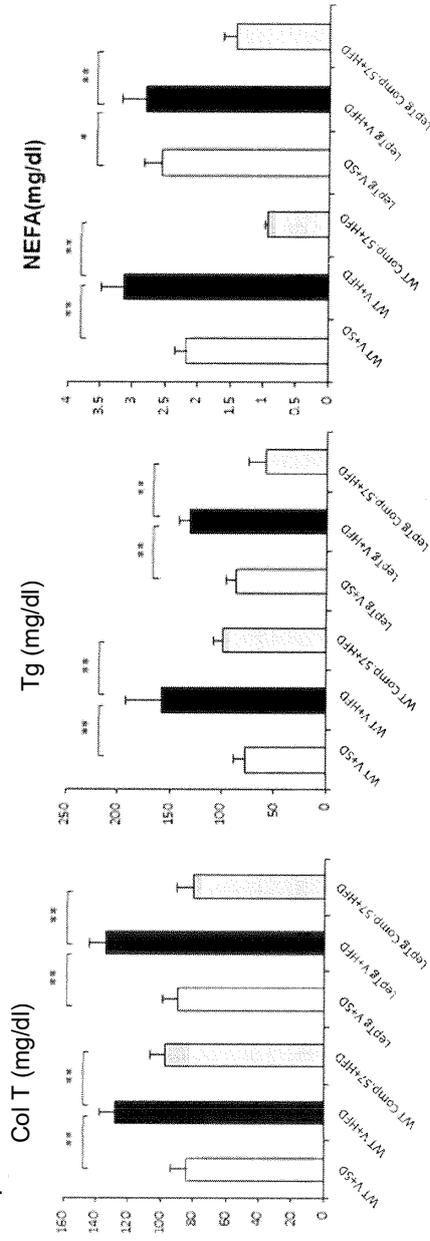


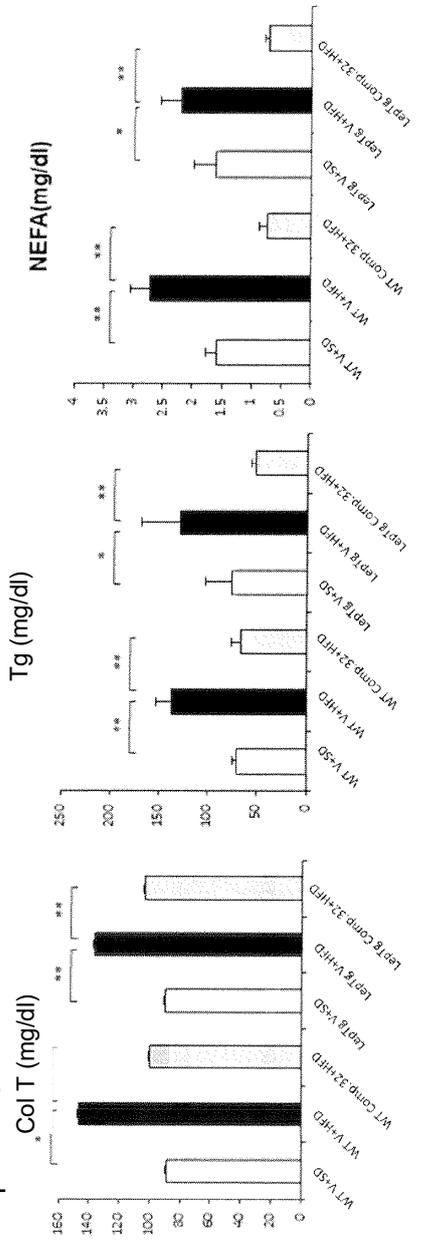
Fig. 4

Mejora del metabolismo de lípidos en ratones de tipo salvaje
y LepTg en condiciones de dieta de alto contenido de grasas

Compuesto 57



Compuesto 32



n = 5 / grupo
*p < 0.05, **p < 0.01

Fig. 5

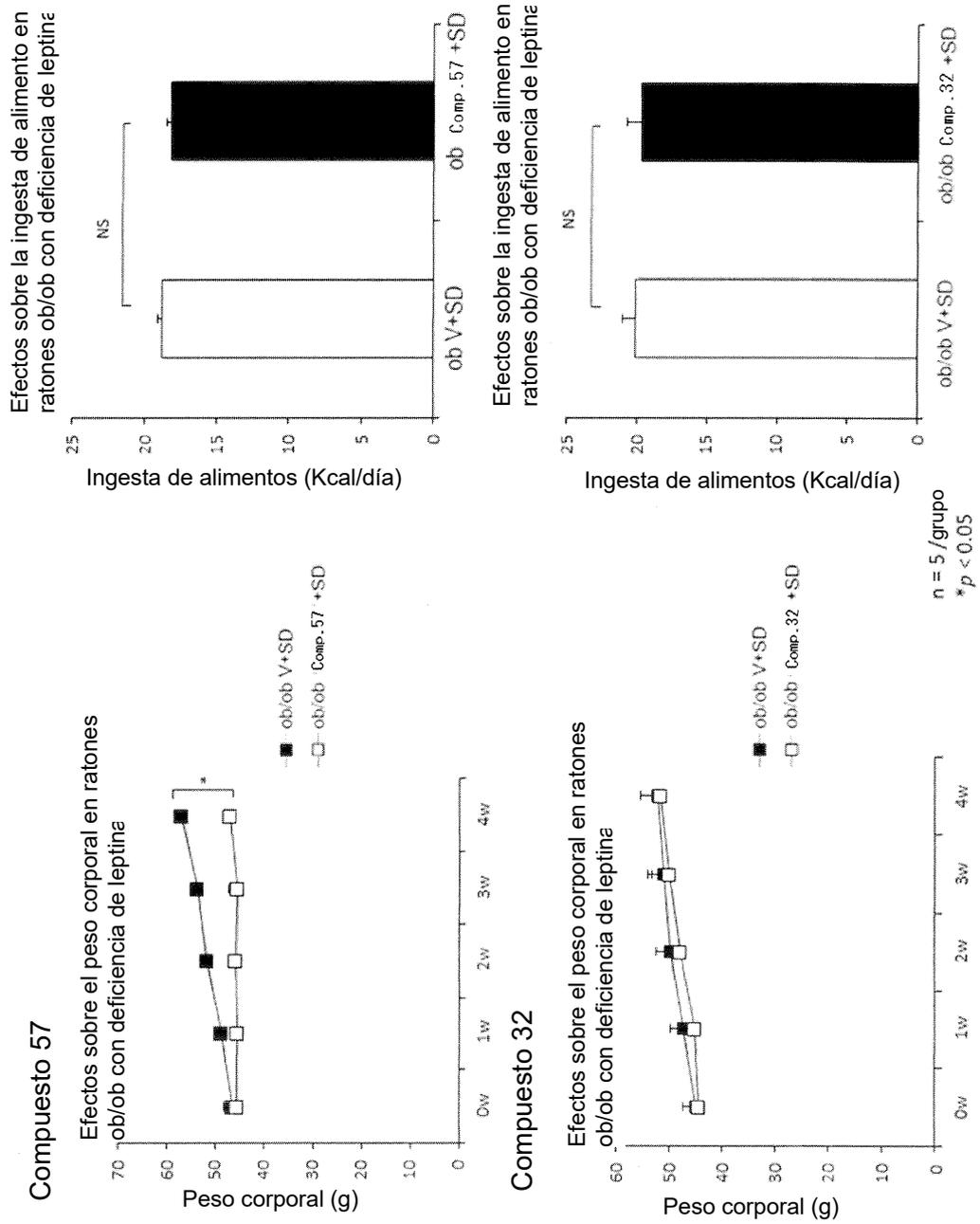


Fig. 5

Fig. 6

Efectos sobre el peso de tejidos adiposos, peso de hígado y niveles de triglicéridos en hígado en ratones ob/ob con deficiencia de leptina

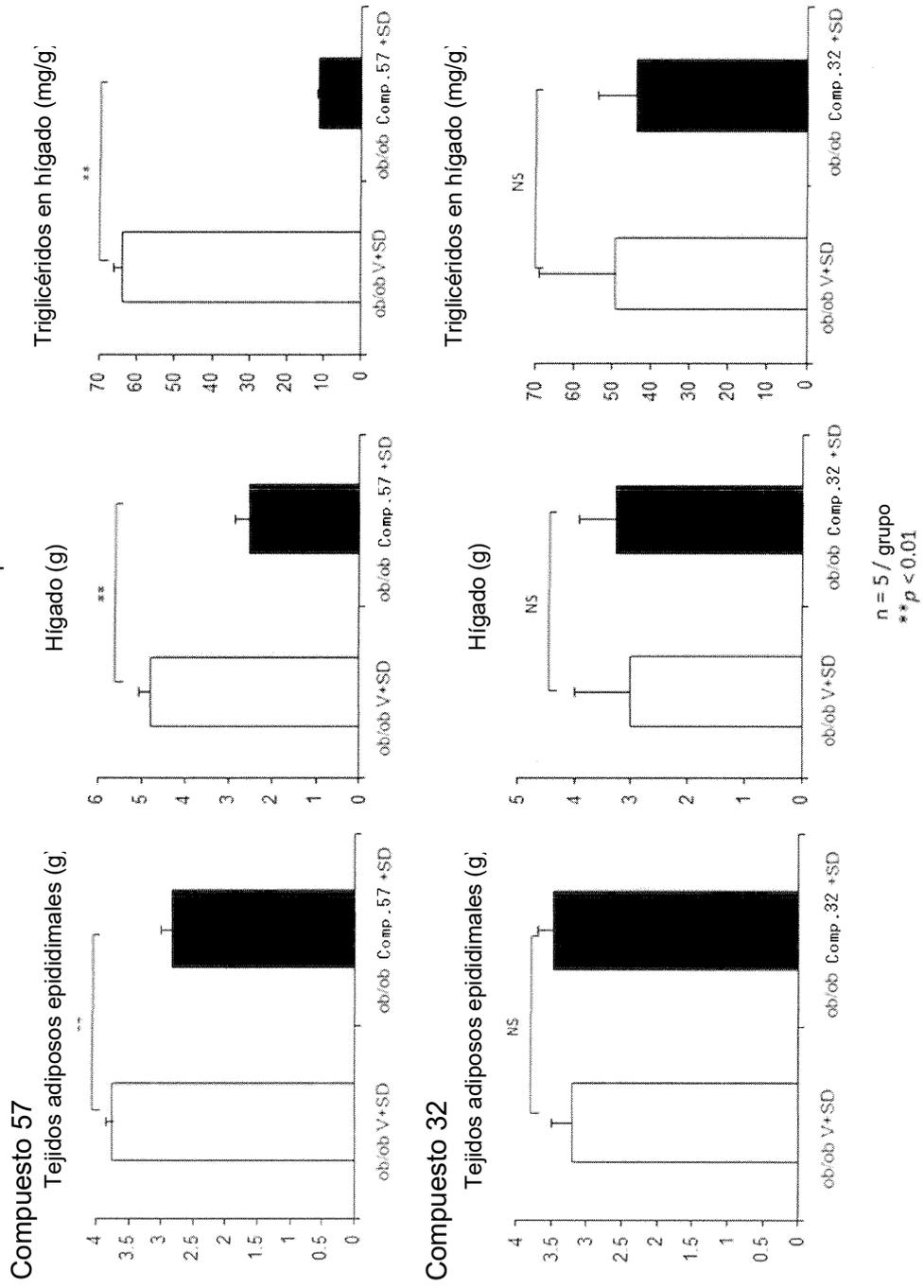
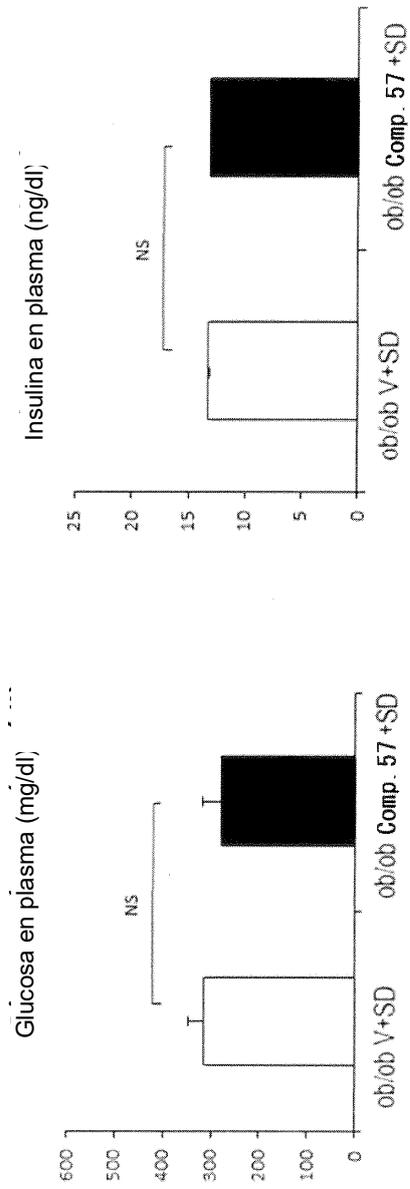


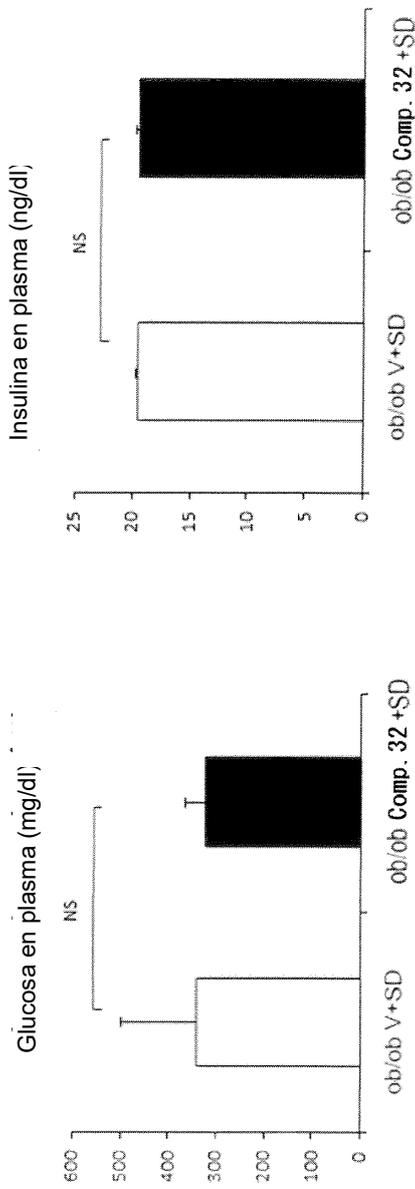
Fig.7

Fig. 7 Efectos sobre la resistencia a la insulina en ratones ob/ob con deficiencia de leptina

Compuesto 57



Compuesto 32



n = 5 / grupo

Fig. 8

Fig. 8 Efectos sobre el metabolismo de lípidos en ratones ob/ob con deficiencia de leptina

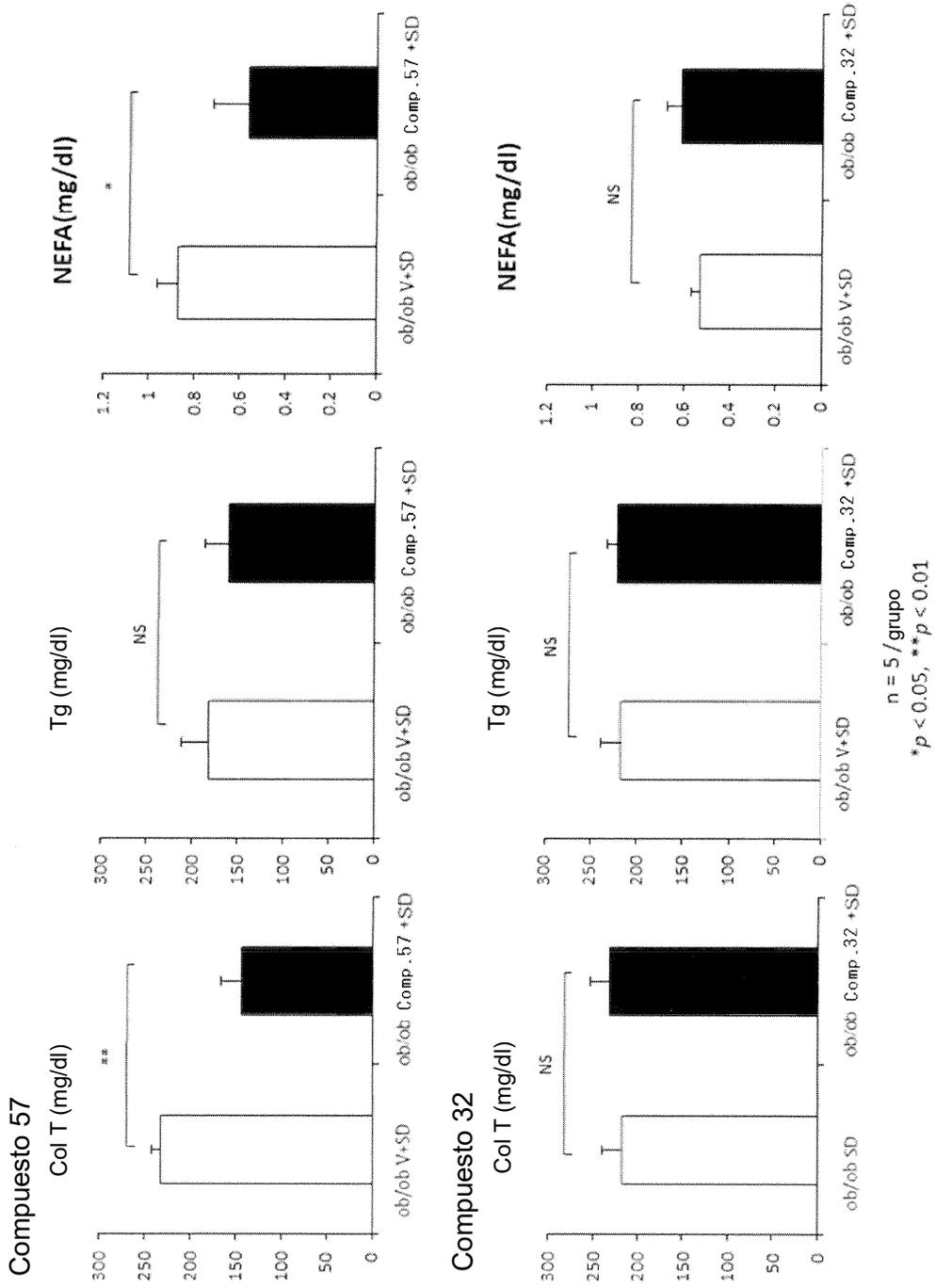


Fig. 9

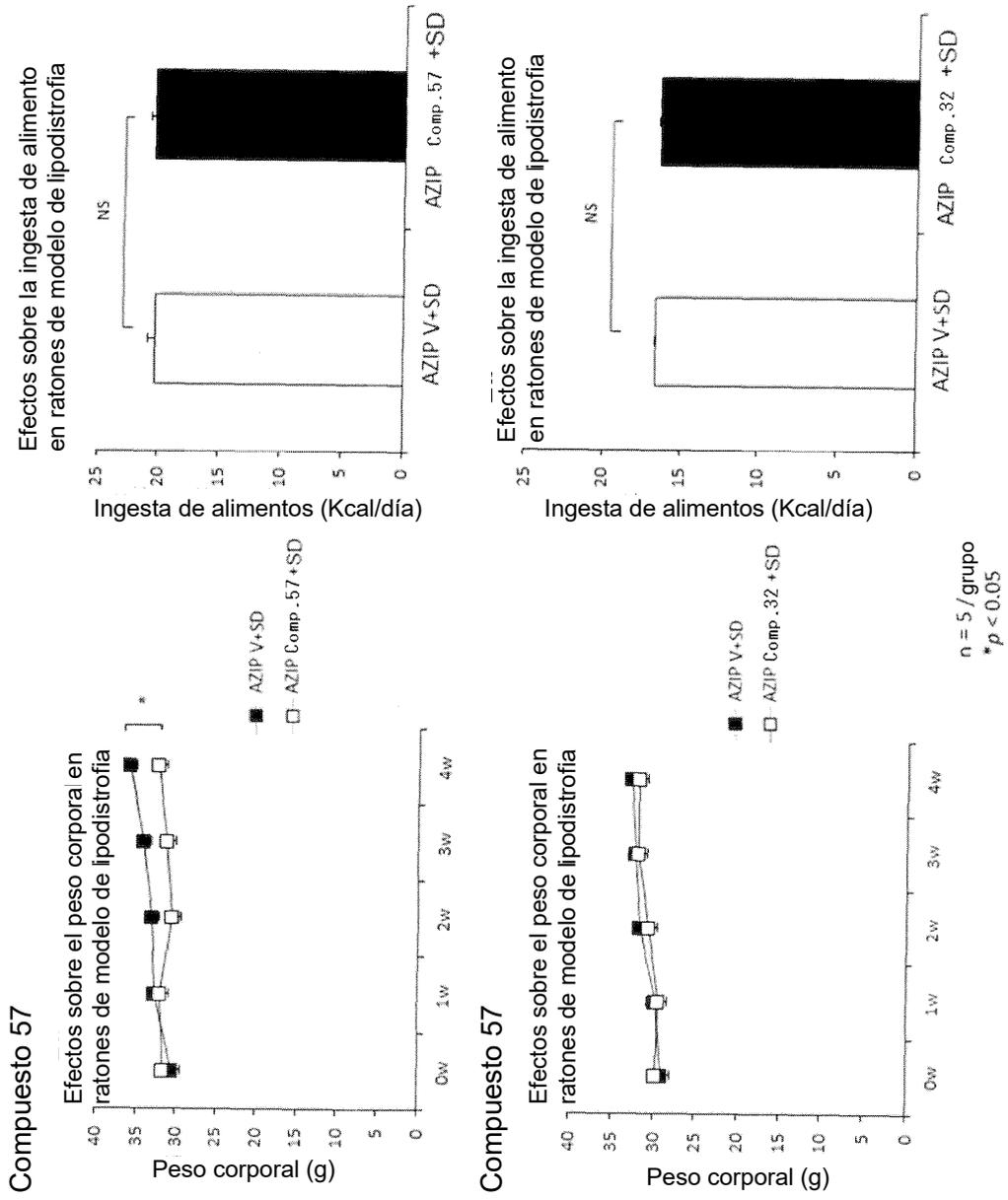


Fig.10

Fig. 10 Efectos sobre el peso de tejidos adiposos, peso de hígado y niveles de triglicéridos en hígado en ratones de modelo de lipodistrofia

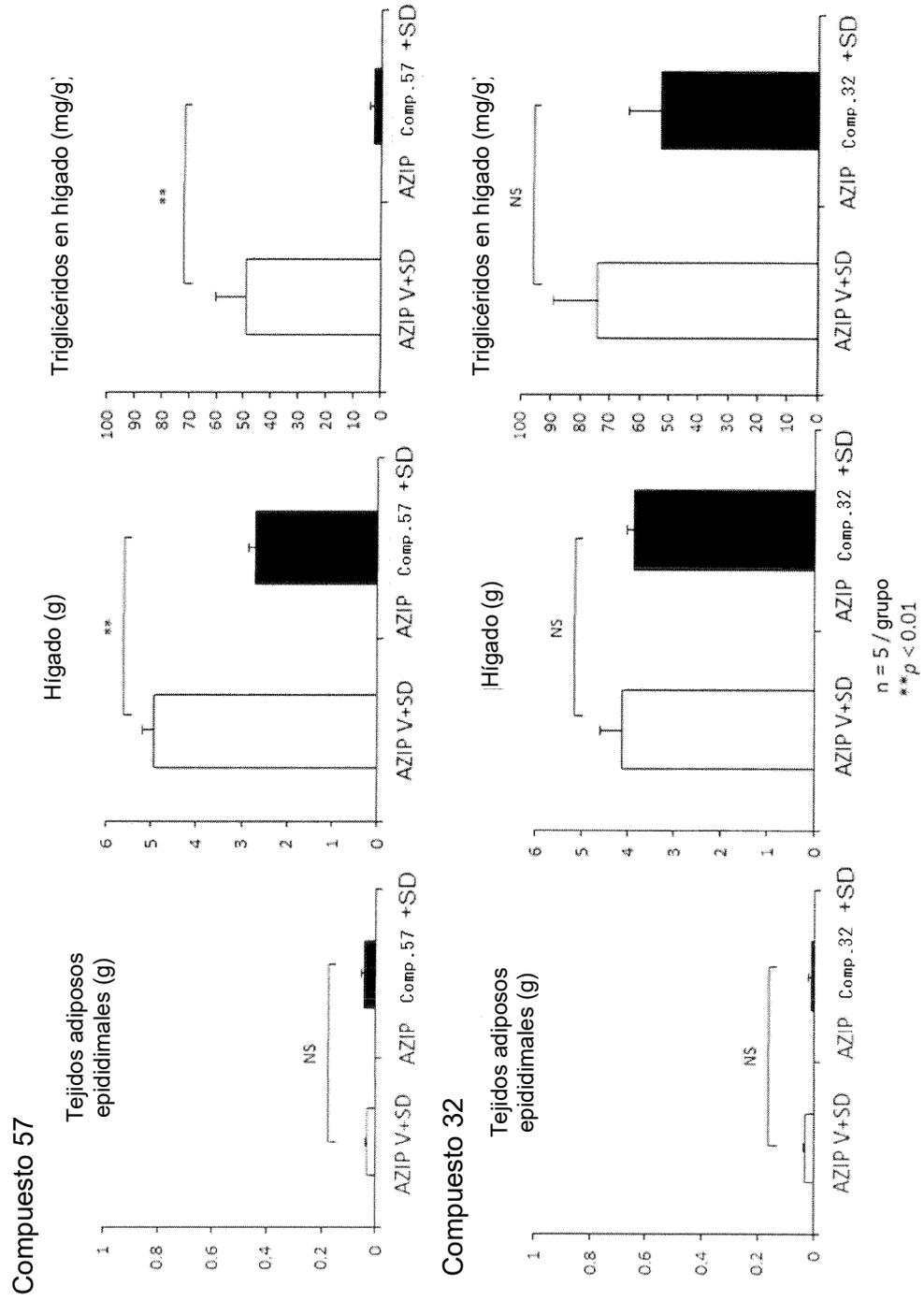
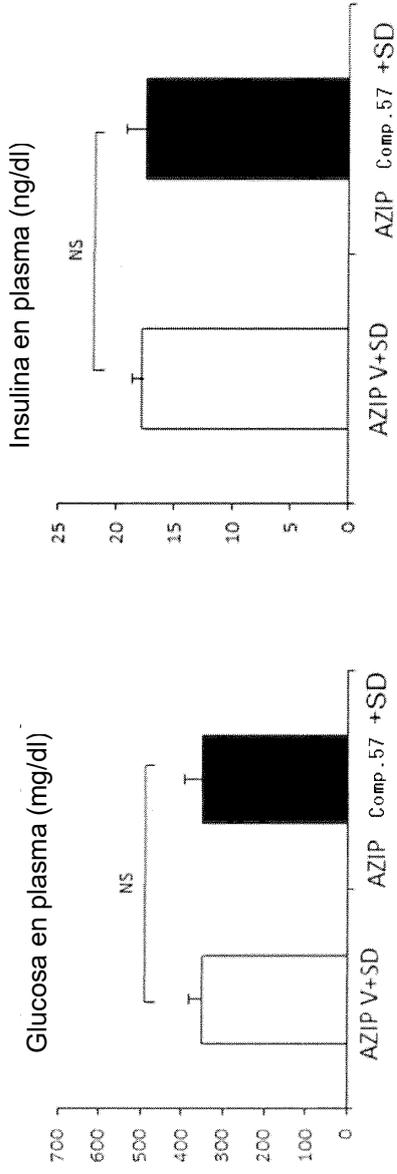


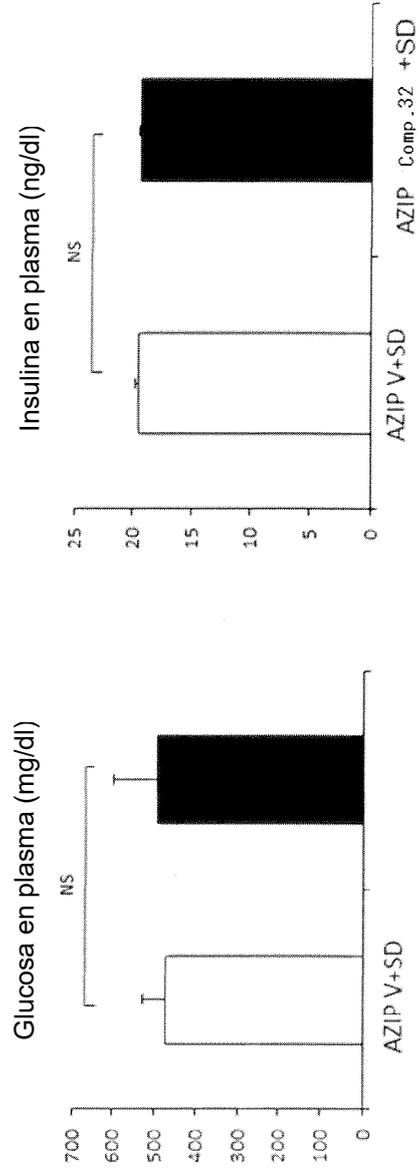
Fig.11

Fig. 11 Efectos sobre la resistencia a la insulina en ratones de modelo de lipodistrofia

Compuesto 57



Compuesto 32



n = 5 / grupo

Fig. 12

Efectos sobre el metabolismo de lípidos en ratones de modelo de lipodistrofia

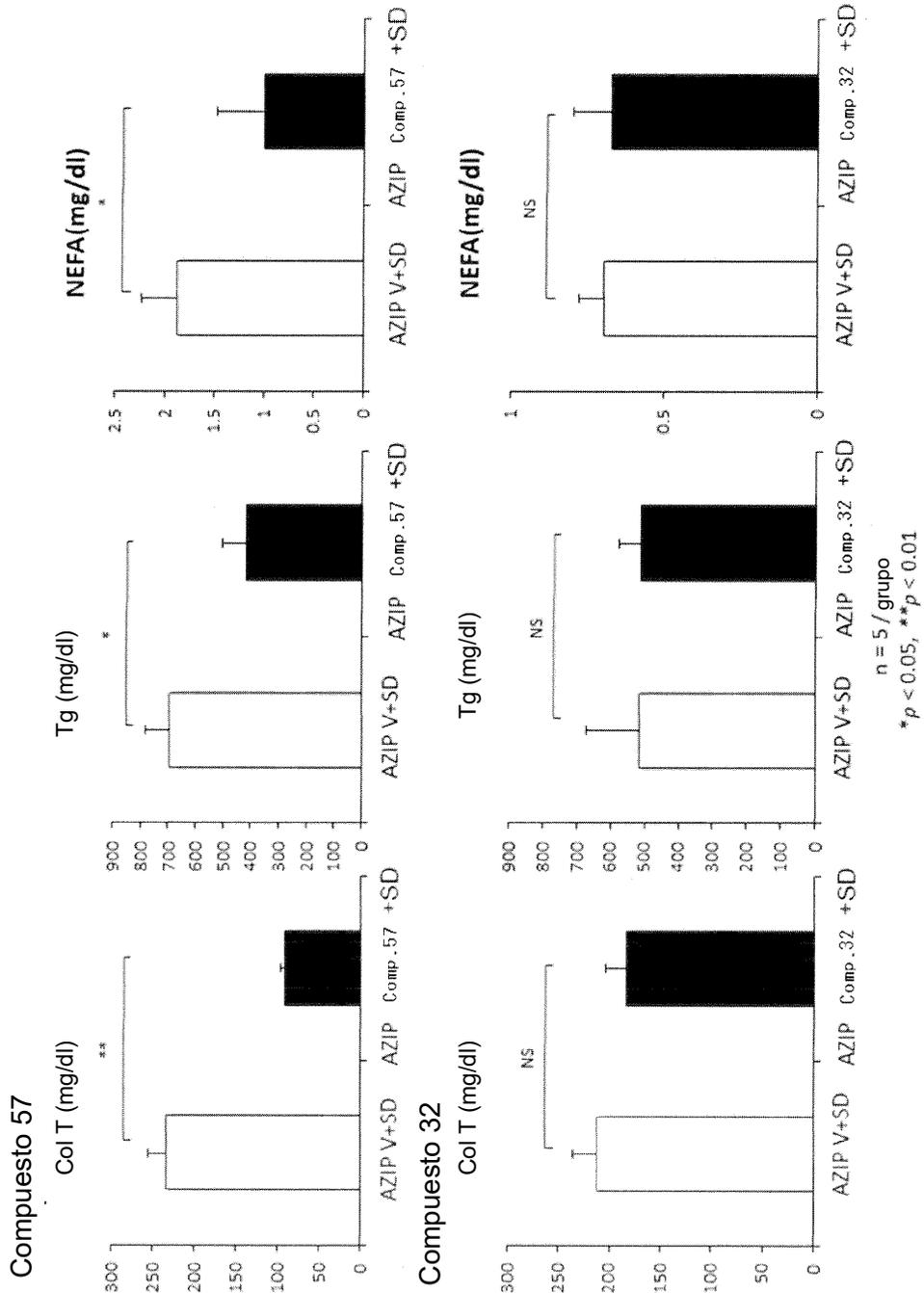


Fig.13

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir el peso corporal en ratones que tienen obesidad inducida por dieta

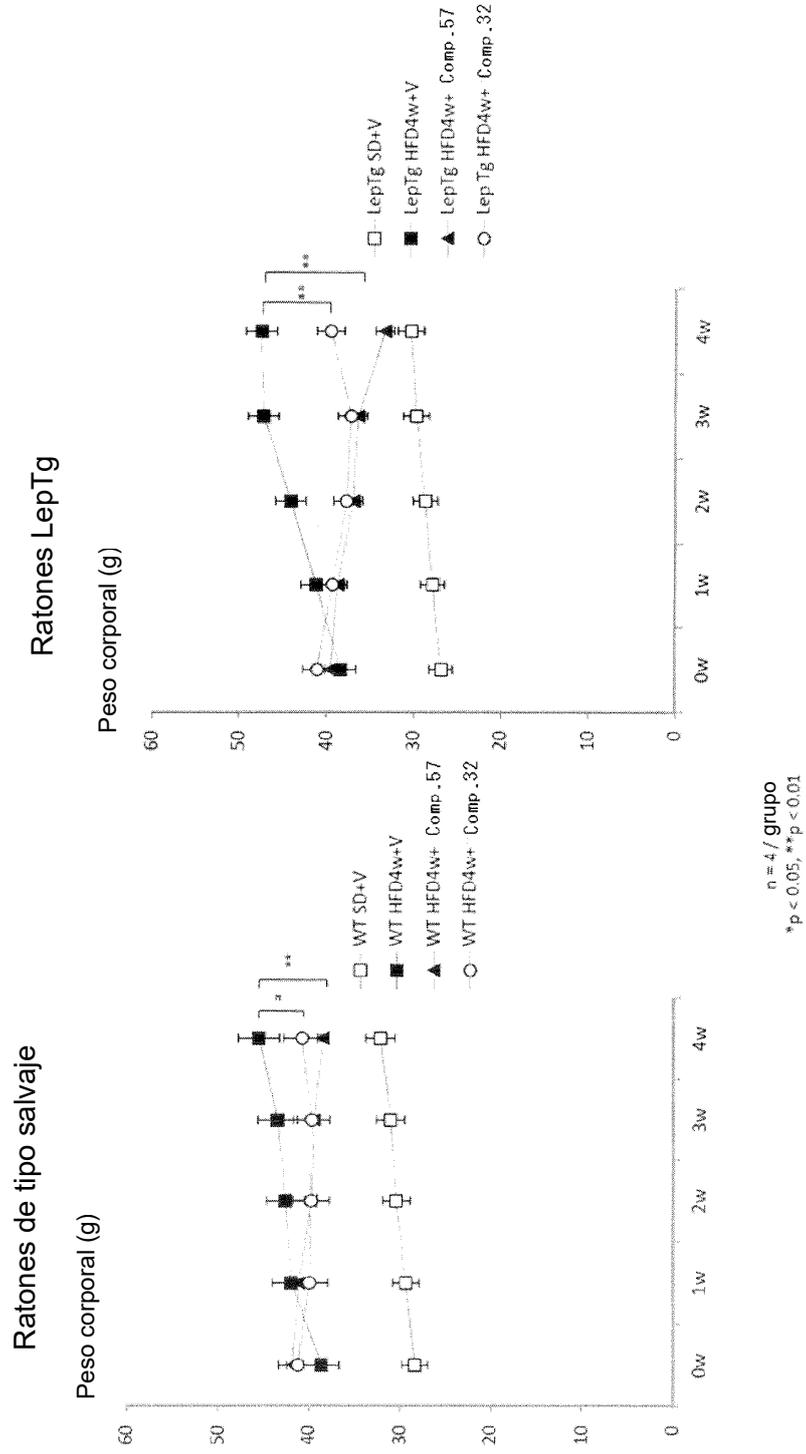


Fig.14

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para suprimir la ingesta de alimento en ratones que tienen obesidad inducida por dieta

Fig. 14

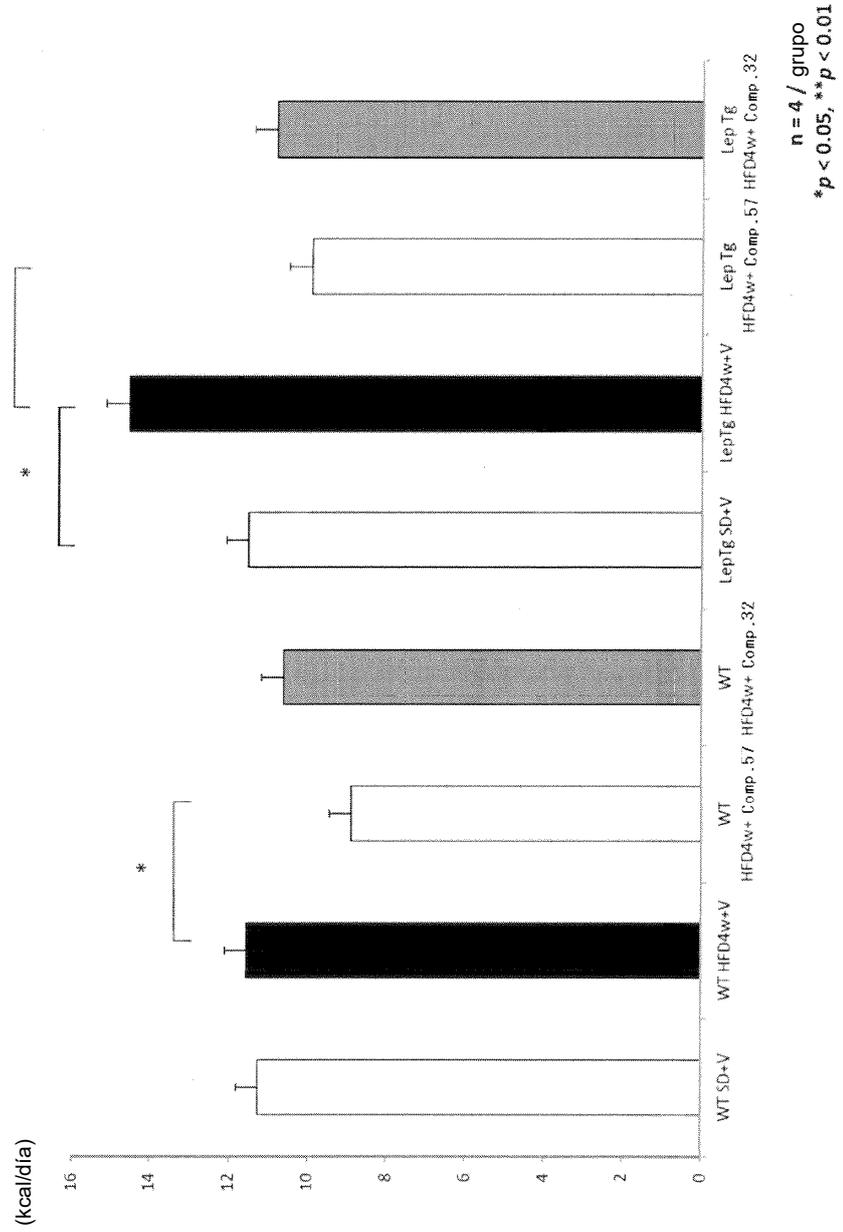


Fig.15

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir tejidos adiposos en ratones que tienen obesidad inducida por dieta

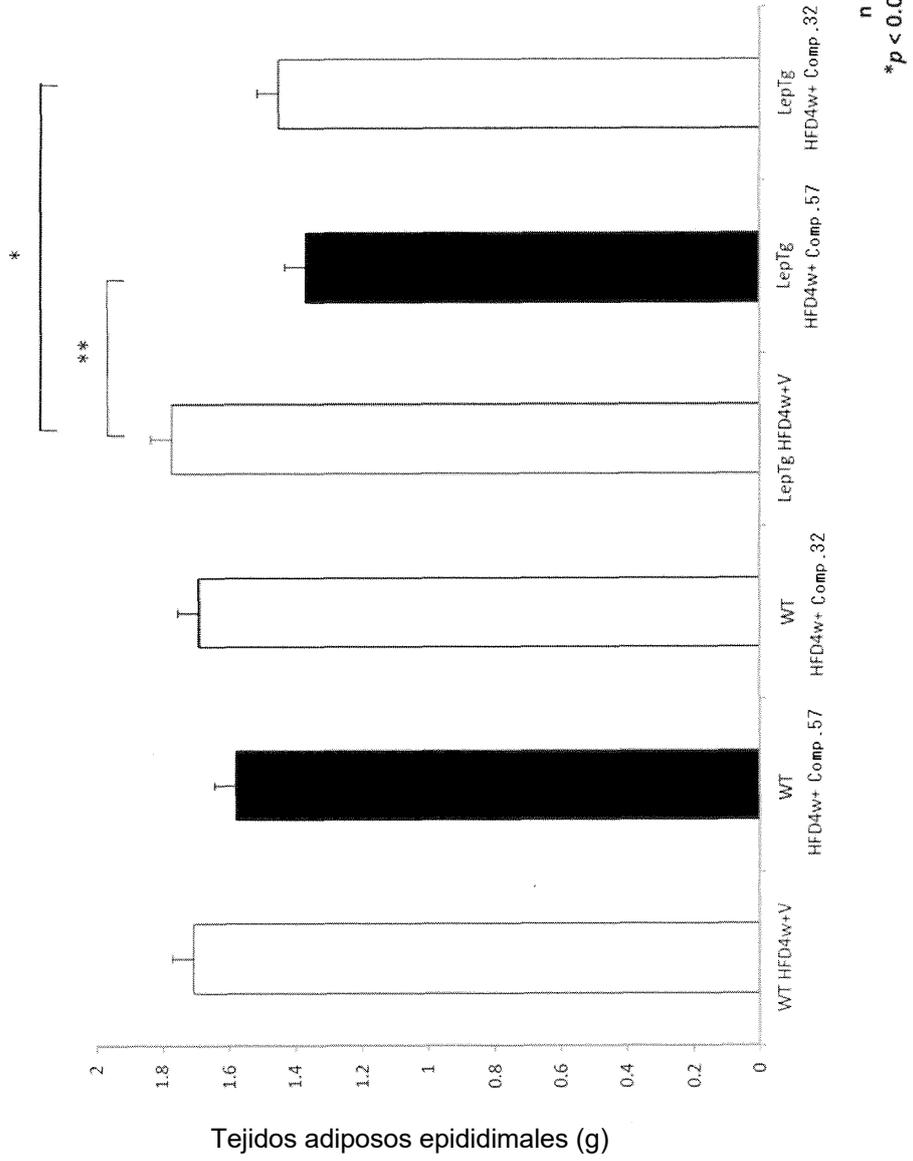


Fig.16

Fig. 16 Efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir el peso del hígado en ratones que tienen obesidad inducida por dieta

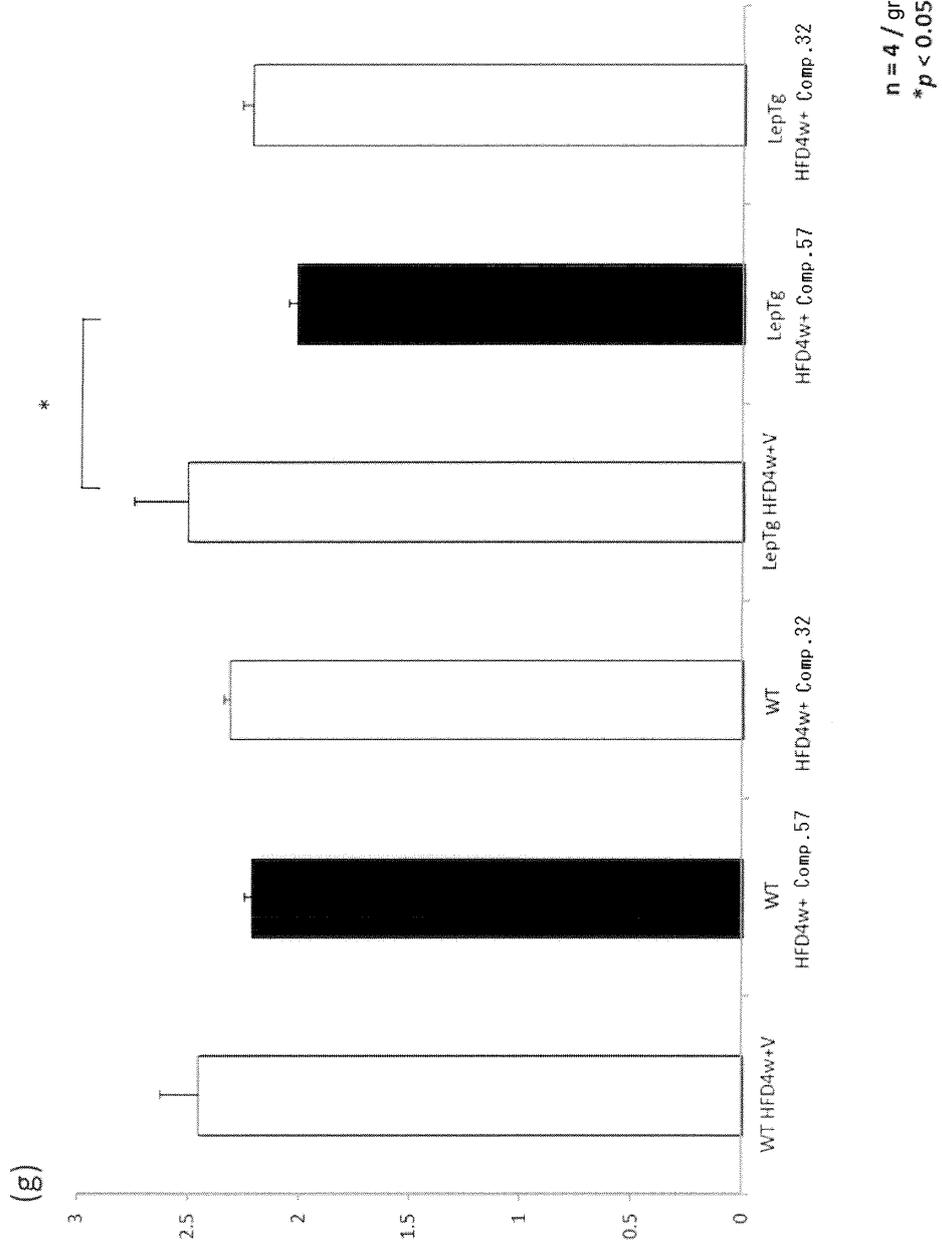


Fig.17

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar el metabolismo en ratones que tienen obesidad inducida por dieta

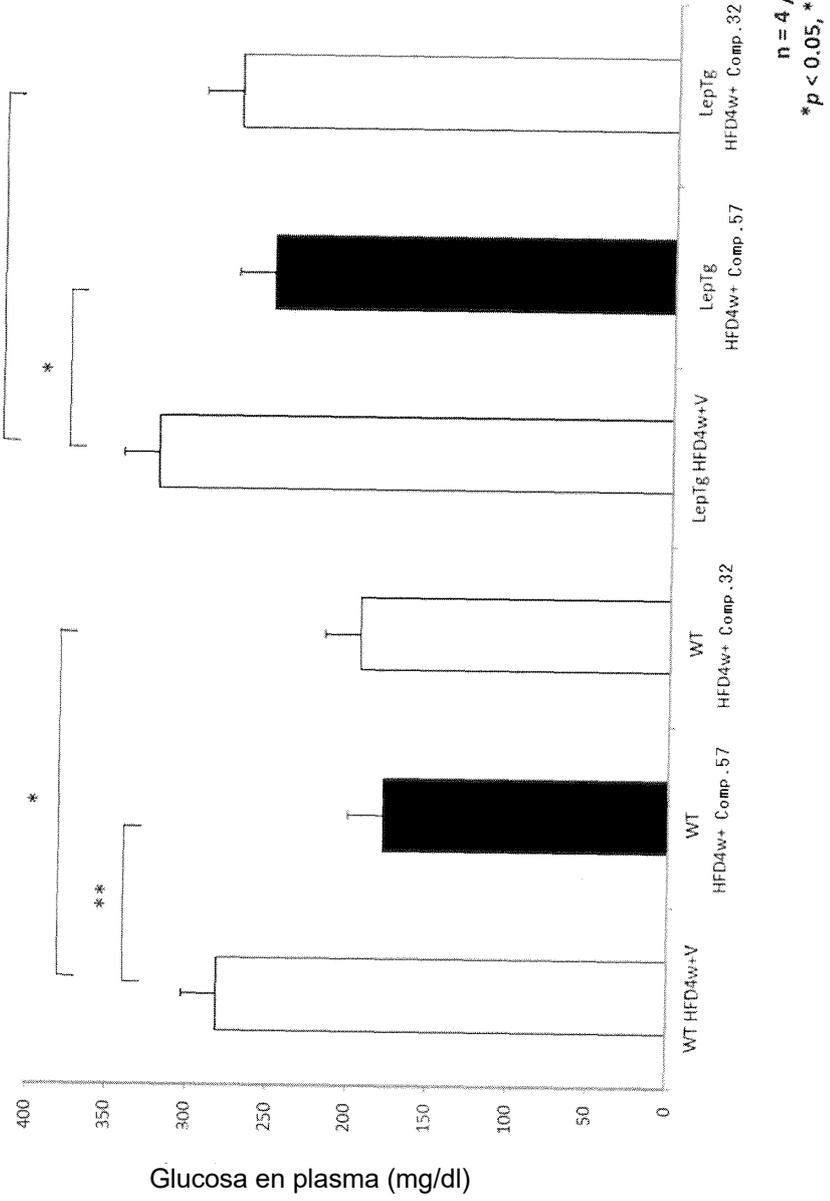


Fig. 17

Fig.18

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar el metabolismo de lípidos en ratones que tienen obesidad inducida por dieta

Fig. 18

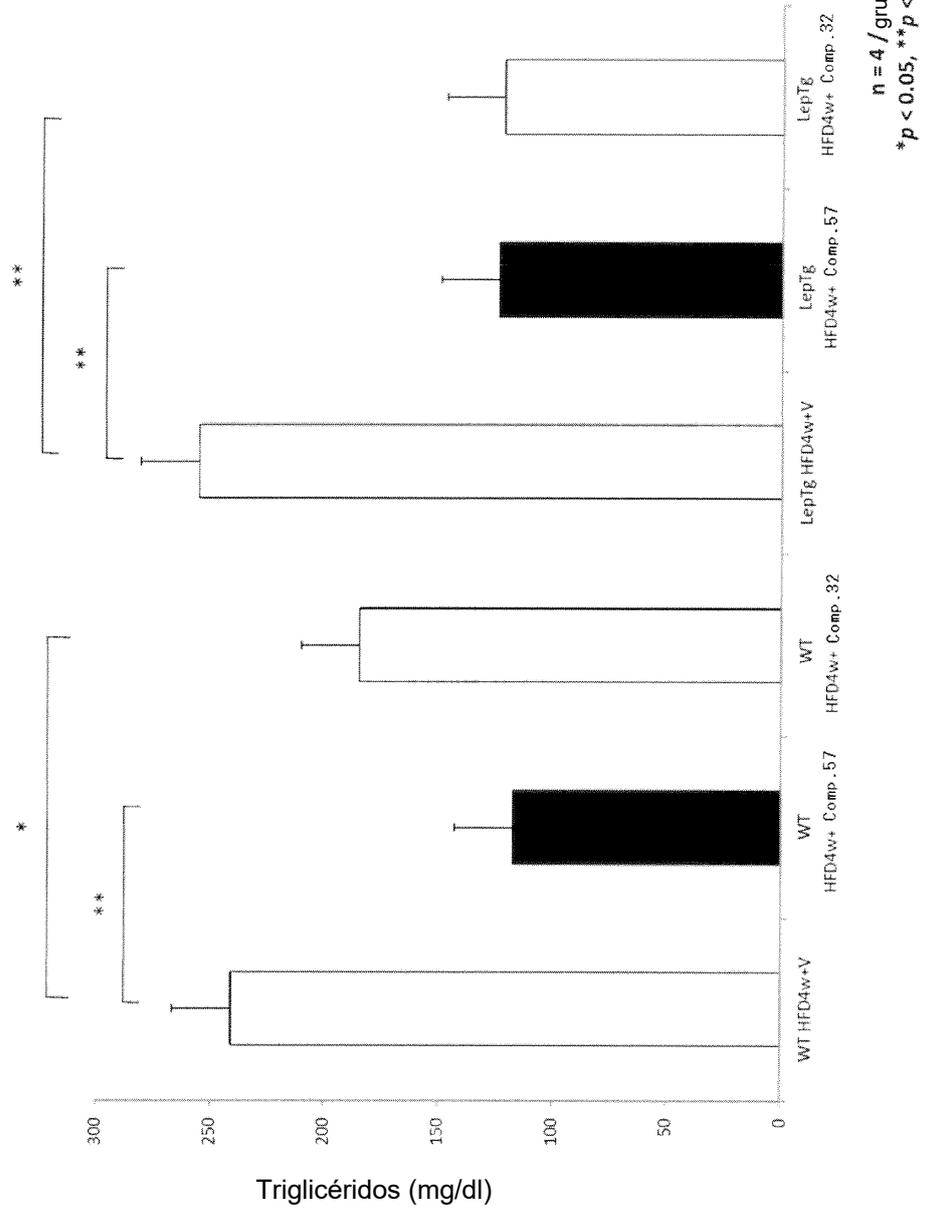


Fig.19

Fig. 19

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para suprimir la ganancia de peso en ratas de tipo salvaje en condiciones de dieta con alto contenido de grasas

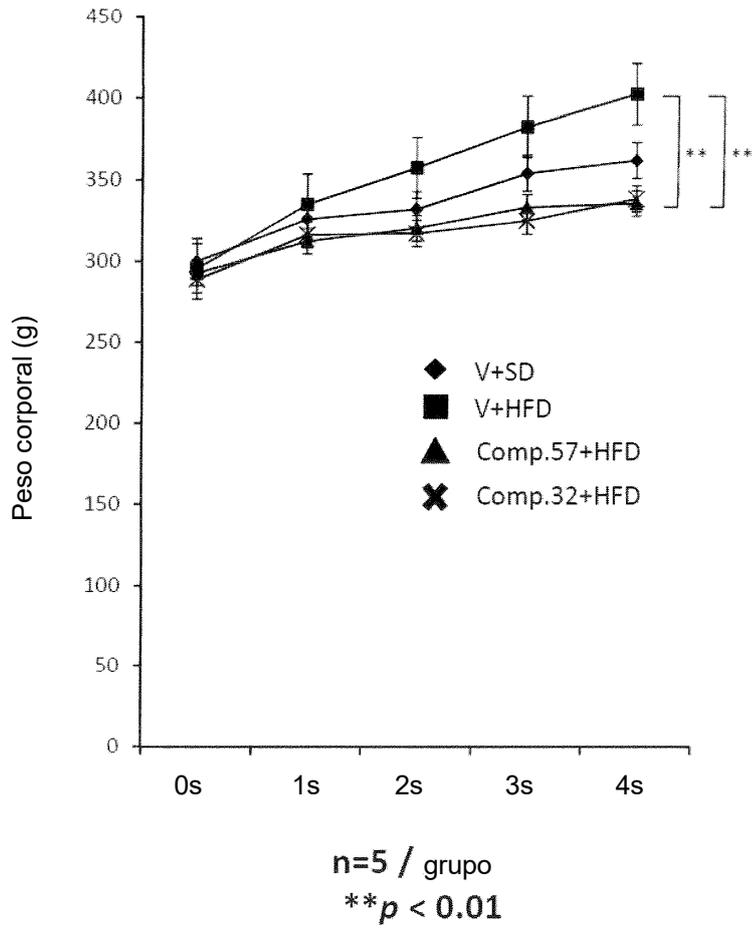
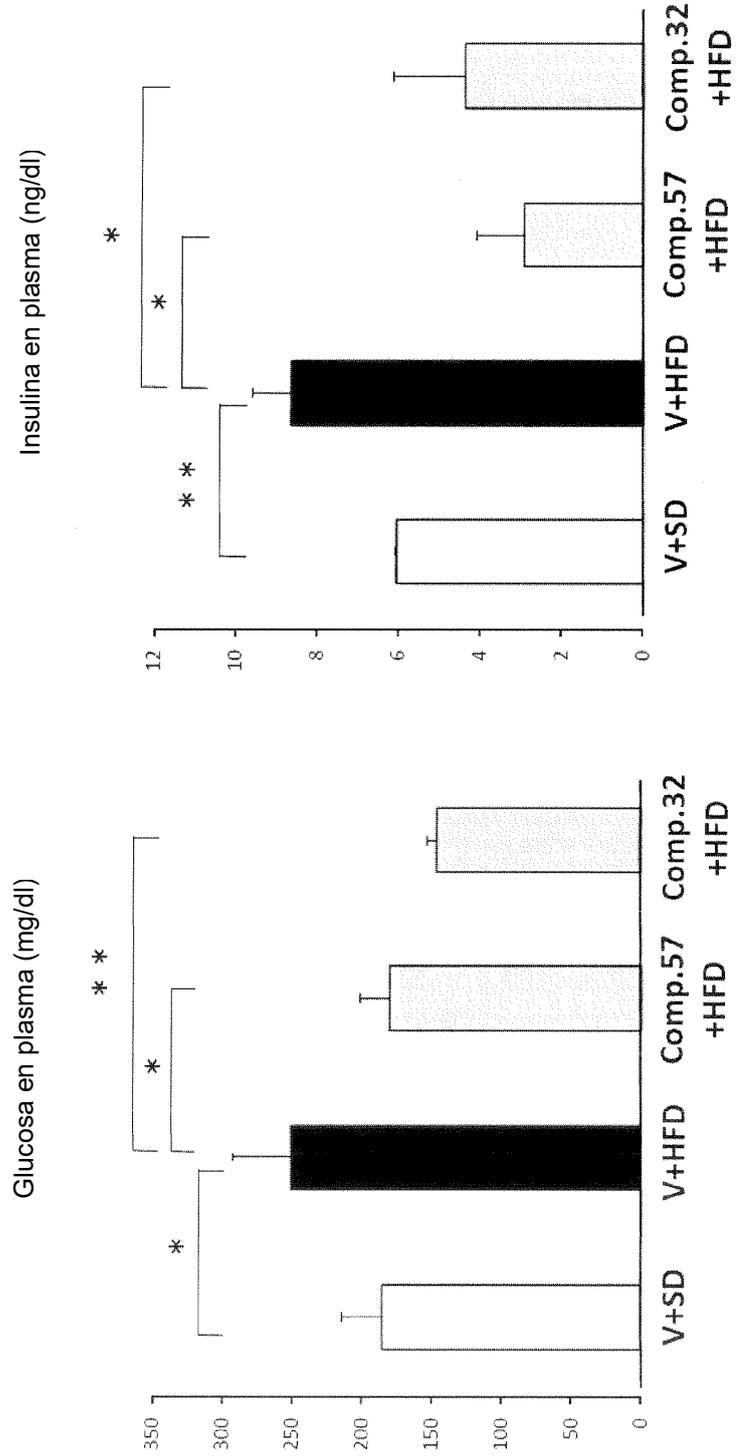


Fig.20

Fig. 20 Efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar la resistencia a la insulina en ratas de tipo salvaje en condiciones de dieta de alto contenido de grasas



n = 5 / grupo
 *p < 0.05, **p < 0.01

Fig.21

Fig. 21

Efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre el peso corporal en ratas Lep^{mkyo}/Lep^{mkyo} con deficiencia de leptina

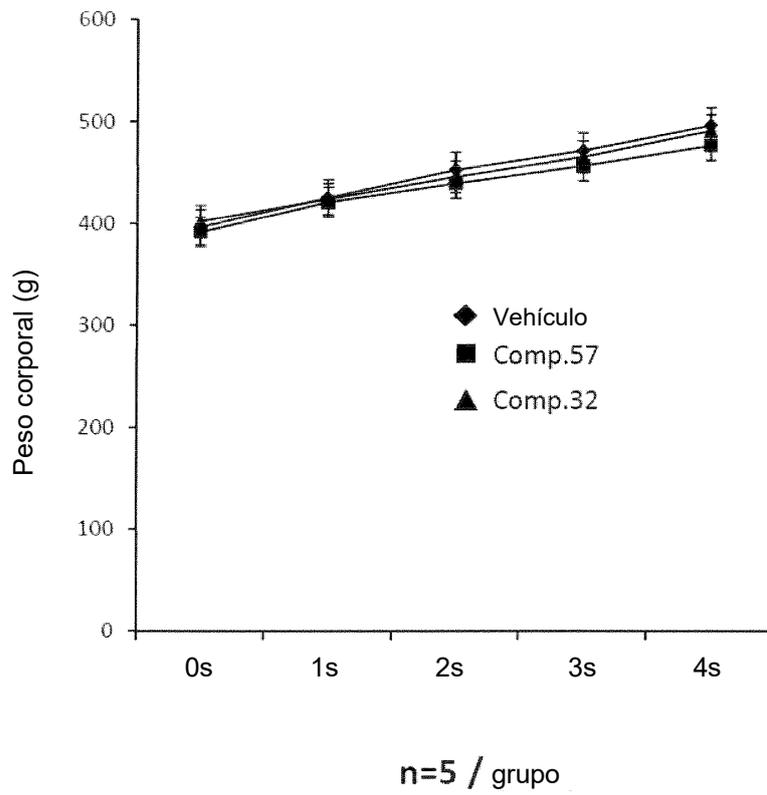
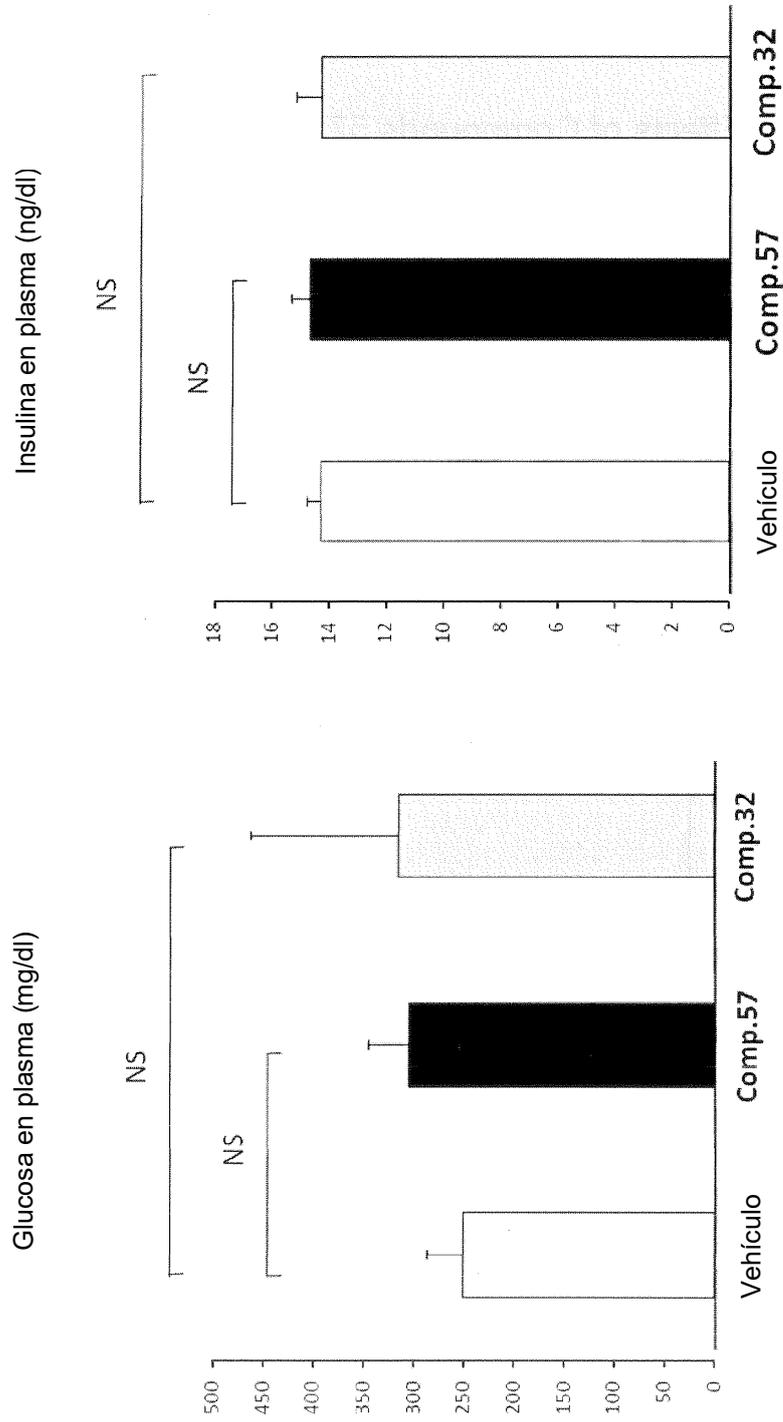


Fig.22

Fig. 22 Efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre la resistencia a la insulina en ratas Lep^{mkyo}/Lep^{mkyo} con deficiencia de leptina



n=5 / grupo

Fig.23

Fig. 23

Efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre el peso corporal en ratas que tienen el gen de Seipina desactivado, modelo de lipodistrofia generalizada

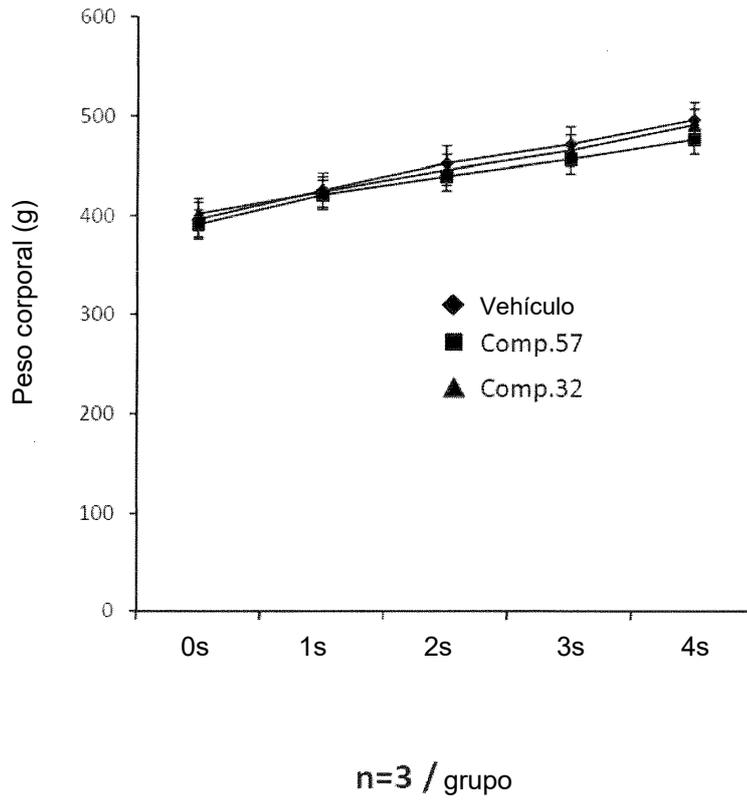
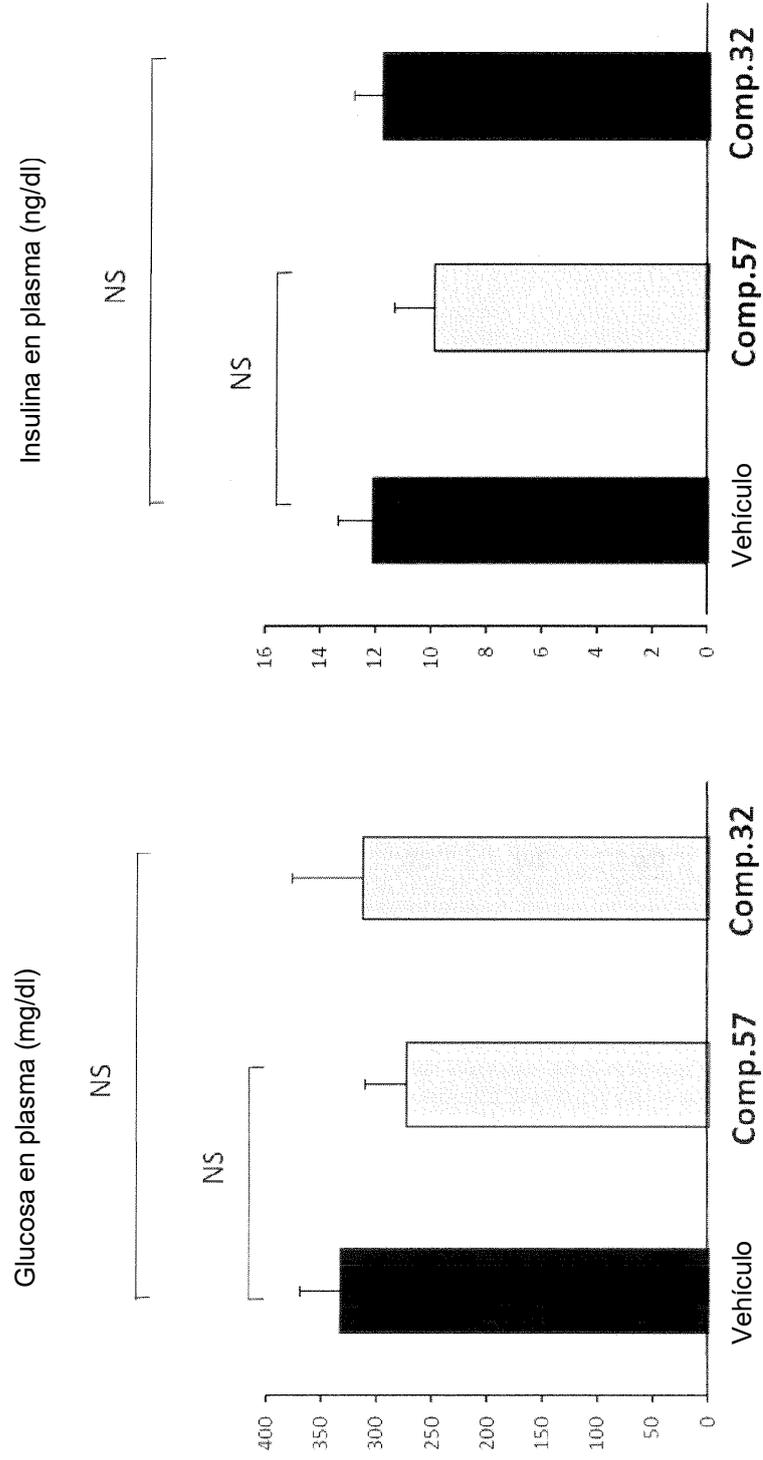


Fig.24

Fig. 24 Efectos de los Compuestos 57 y 32 sobre la resistencia a la insulina que tienen el gen de Seipina desactivado, modelo de lipodistrofia generalizada



n=3 / grupo

Fig.25

Fig. 25

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir el peso corporal en ratas que tienen obesidad inducida por dieta con alto contenido de grasas

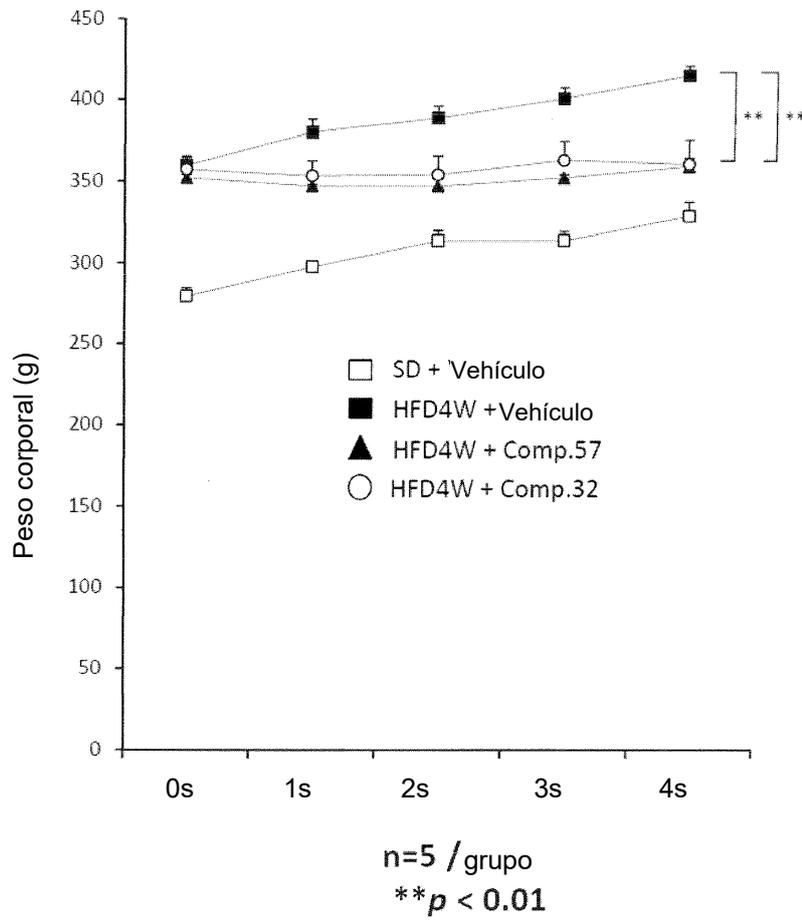


Fig.26

Fig. 26

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para disminuir el peso de tejidos adiposos en ratas que tienen obesidad inducida por dieta con alto contenido de grasas

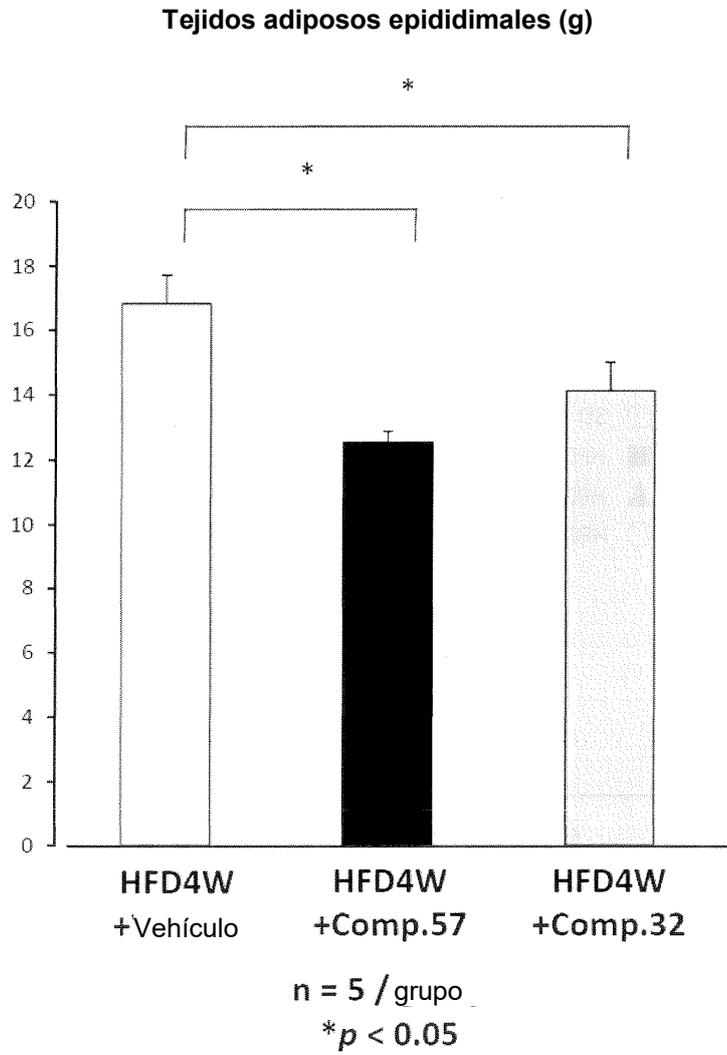
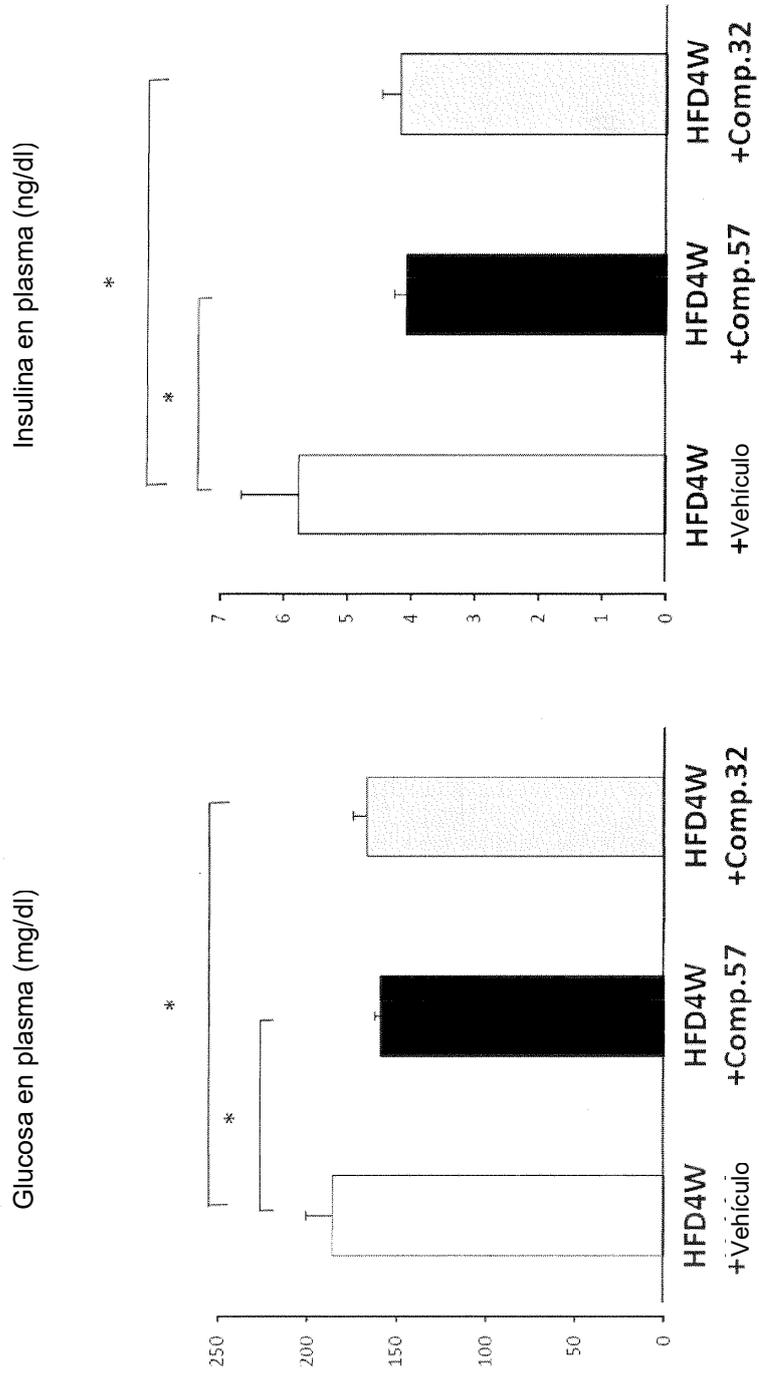


Fig.27

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar la resistencia a la insulina en ratas que tienen obesidad inducida por dieta de alto contenido de grasas

Fig. 27

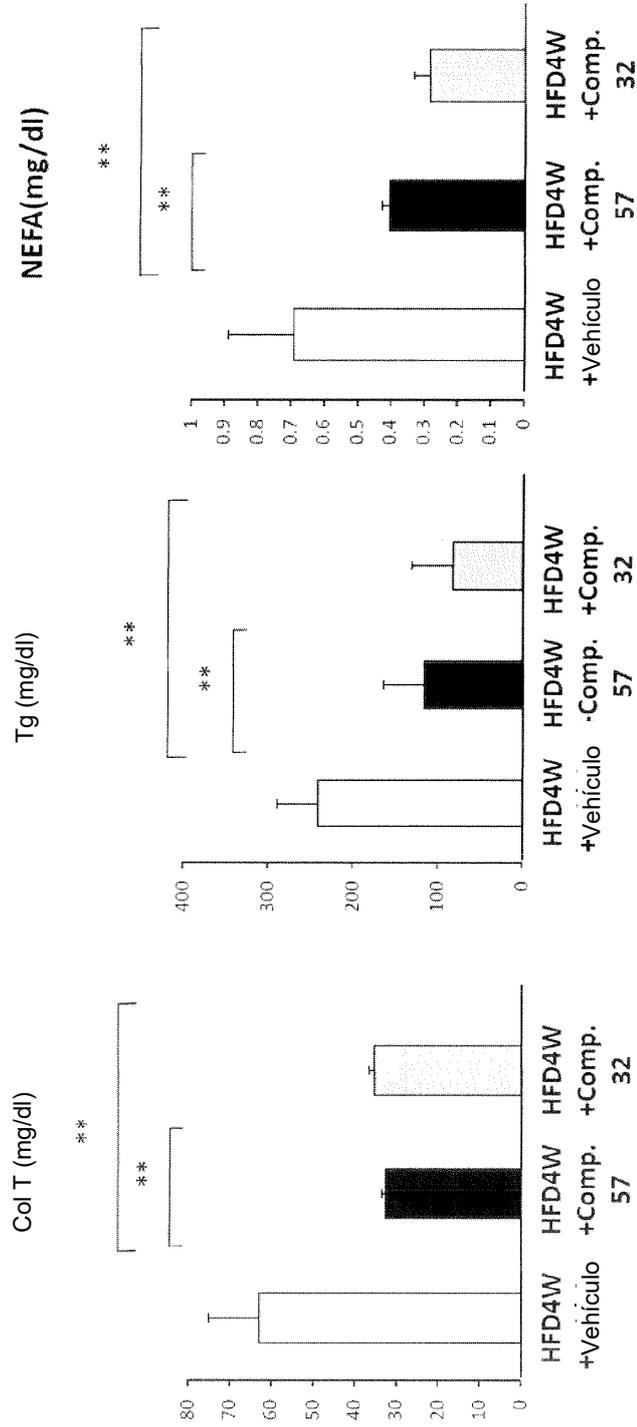


n = 5 / grupo
*p < 0.05

Fig. 28

Efectos de los Compuestos 57 y 32 para mejorar el metabolismo de lípidos en ratas que tienen obesidad inducida por dieta de alto contenido de grasas

Fig. 28



n = 5 /grupo
 ** p < 0.01