



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 302 058**

51) Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Número de solicitud europea: **04803419 .3**

86) Fecha de presentación : **01.12.2004**

87) Número de publicación de la solicitud: **1696924**

87) Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54) Título: **Derivados ácidos de quinolina y su uso para la prevención y/o para el tratamiento de patologías relacionadas con la hiperglicemia.**

30) Prioridad: **24.12.2003 FR 03 15402**

45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73) Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72) Inventor/es: **Moinet, Gérard;**
Correc, Jean-Claude y
Arbellot de Vacqueur, Annick

74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 302 058 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados ácidos de quinolina y su uso para la prevención y/o para el tratamiento de patologías relacionadas con la hiperglicemia.

La presente invención se refiere al uso de derivados de la quinolina para el tratamiento de patologías asociadas con la hiperglicemia y/o con el síndrome de resistencia a la insulina, en particular para el tratamiento de la diabetes no insulínica o de la diabetes de tipo II.

Las quinureninas representan la vía principal del metabolismo del triptofano. Los autores T. W. Stone *et al.* han adelantado la hipótesis del posible papel de las quinureninas en la diabetes (T.W. Stone *et al.*, Nature Reviews, vol. 1, agosto 2002, páginas 609-620) sin que haya sugerido, sin embargo, el uso de los derivados de la quinolina como agentes antidiabéticos.

De igual modo, los autores D. Edmont *et al.* han descrito el efecto antidiabético de los derivados de la 2-carboxiguanidina de la quinolina (D. Edmont *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 10, 16, 2000, 1831-1834). Sin embargo, no ha sido sugerido el efecto antidiabético de los derivados de quinolina, que no contienen un grupo de carboxiguanidina.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto elegido entre el grupo formado por

- el ácido 4-etoxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- el ácido 4-((E)-4-[(2-carboxi-6-flúor-4-quinolinil)oxi]-2-butenil)oxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- el ácido 6-flúor-4-(3-metilbut-2-eniloxi)quinolina-2-carboxílico,
- el ácido 4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-etoxi]-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- el 4-(3-cloropropoxi)-6-flúorquinolina-2-carboxilato de metilo,
- el 4-(3-cloro-2-metilpropoxi)-6-flúorquinolina-2-carboxilato de metilo,

y, también, de las formas tautómeras, de los enantiómeros, de los diastereoisómeros y de los epímeros, y de las sales farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de un medicamento para la prevención y/o para el tratamiento de las patologías relacionadas con la hiperglicemia, elegidas entre el grupo que comprende la diabetes, la diabetes de tipo II, la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la microangiopatía, la macroangiopatía, la retinopatía, la neuropatía, la hiperglicemia.

De igual modo, la invención se refiere a los compuestos elegidos entre:

- el ácido 4-etoxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- el ácido 4-((E)-4-[(2-carboxi-6-flúor-4-quinolinil)oxi]-2-butenil)oxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- el ácido 6-flúor-4-(3-metilbut-2-eniloxi)quinolina-2-carboxílico,
- el ácido 4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-etoxi]-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- el 4-(3-cloro-propoxi)-6-flúorquinolina-2-carboxilato de metilo
- el 4-(3-cloro-2-metilpropoxi)-6-flúorquinolina-2-carboxilato de metilo

y, también, a las formas tautómeras, a los enantiómeros, a los diastereoisómeros y a los epímeros, y las sales farmacéuticamente aceptables.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de los minerales relativamente no tóxicos y a las sales de adición con ácidos orgánicos, y a las sales de adición con bases, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. En particular, las sales de adición con ácidos pueden ser preparadas mediante reacción independiente del compuesto purificado en su forma purificada con un ácido orgánico o mineral y aislamiento de la sal formada de este modo. Entre los ejemplos de las sales de adición con ácidos se encuentran el hidrobromuro, el hidrocloreto, el sulfato, el bisulfato, el fosfato, el nitrato, el acetato, el oxalato, el valerato, el oleato, el palmitato, el estearato, el laurato, el borato, el benzoato, el lactato, el fosfato, el tosilato, el citrato, el maleato, el fumarato, el succinato, el tartrato, el naftilato, el mesilato, el glucoheptonato, el lactobionato, los sulfamatos, los malonatos, los salicilatos, los propionatos, los metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, el ácido gentsílico, los isetonatos, los di-p-toluitartratos, los metanosulfonatos, los eta-

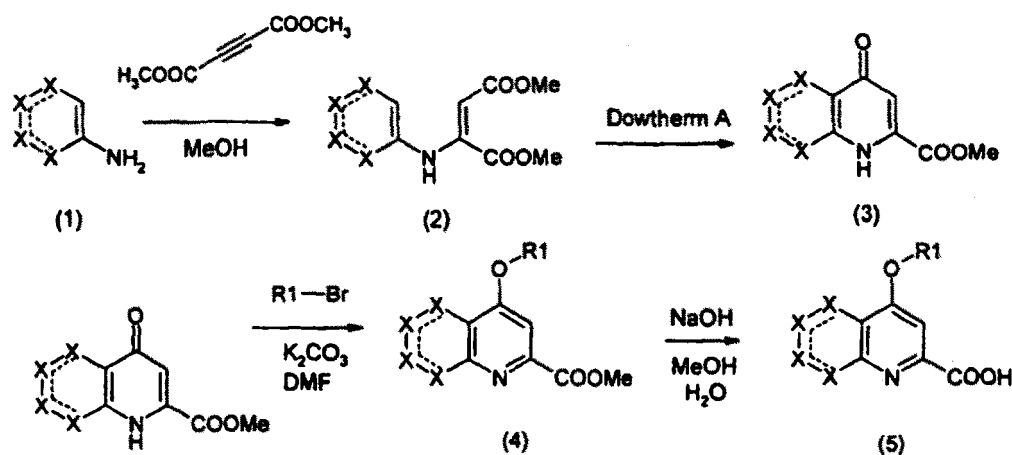
nosulfonatos, los bencenosulfonatos, los p-toluenosulfonatos, los ciclohexilsulfamatos y los quinatos-laurilsulfonatos (véase por ejemplo la publicación de S.M. Berge *et al.* "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci, 66: páginas 1-19 (1977)). De igual modo, las sales de adición con ácidos pueden prepararse mediante reacción independiente del compuesto purificado, en su forma ácida, con una base orgánica o mineral y aislamiento de la sal formada de este modo. Las sales de adición con ácidos incluyen las sales con aminas y las sales metálicas. Las sales metálicas adecuadas incluyen las sales de sodio, de potasio, de calcio, de bario, de cinc, de magnesio y de aluminio. Son preferentes las sales de sodio y de potasio. Las sales de adición con bases minerales, adecuadas, se preparan a partir de las bases metálicas, que incluyen el hidruro de sodio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de aluminio, el hidróxido de litio, el hidróxido de magnesio y el hidróxido de cinc. Las sales de adición con bases, con aminas, adecuadas, se preparan a partir de aquellas aminas, cuya basicidad sea suficiente para formar una sal estable y, de manera preferente, incluyen las aminas, que son frecuentemente usadas en la química medicinal, debido a su baja toxicidad y a su aceptabilidad para el uso en medicina: el amoníaco, la etilendiamina, la N-metilglucamina, la lisina, la arginina, la ornitina, la colina, la N,N'-dibenciletildiamina, la cloroprocaína, la dietanolamina, la procaína, la N-bencil-fenetilamina, la dietilamina, la piperazina, el tris(hidroximetil)aminometano, el hidróxido de tetrametilamonio, la trietilamina, la dibencilamina, la efenamina, la dehidroabietilamina, la N-etilpiperidina, la bencilamina, el tetrametilamonio, el tetraetilamonio, la metilamina, la dimetilamina, la trimetilamina, la etilamina, los aminoácidos básicos, por ejemplo la lisina y la arginina, y la diclohexilamina.

De igual modo, la invención se refiere a las formas tautómeras, a los enantiómeros, a los diastereoisómeros, a los epímeros y a las sales minerales u orgánicas de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención, tales como los que se han definido precedentemente, que contengan una función suficientemente ácida o una función suficientemente básica, o ambas, pueden incluir las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables de un ácido orgánico o mineral o de una base orgánica o mineral.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados por medio de la aplicación o de la adaptación de cualquiera de los métodos conocidos *per se* y/o que se encuentren al alcance de los conocimientos de un técnico en la materia, especialmente aquellos que han sido descritos por Larock en la publicación Comprehensive Organic Transformations, VCH Pub., 1989, o por medio de la aplicación o de la adaptación de los procesos descritos en los ejemplos que siguen, o, de manera alternativa, de forma más particular, de conformidad con el método siguiente, descrito en la publicación Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10(16), 2000, 1831-34:

Esquema 1



El compuesto (1) se condensa con el dicarboxilato de acetileno mediante calentamiento en medio alcohólico, de manera preferente en metanol. El compuesto (2), obtenido, se cicla a reflujo en un disolvente, tal como el difeniléter o el Dowtherm A. El compuesto (3), obtenido, se somete a una O-alkilación en medio alcalino, de manera preferente en DMF en presencia de carbonato de potasio a 50°C , y el éster (4), obtenido, se saponifica a continuación, de manera preferente con sosa cáustica en medio alcohólico.

Los compuestos según la invención, en los cuales R_2 es diferente de H, se obtienen, a continuación, mediante la esterificación de (4) con el alcohol correspondiente R_2-OH .

En las reacciones, descritas más adelante, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando se quiera que estén presentes en el producto final, para evitar su participación, no deseada, en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden ser empleados de conformidad con la práctica usual; por ejemplo, pueden verse las publicaciones de T.W. Green y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie en Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

ES 2 302 058 T3

Los compuestos, preparados de este modo, pueden ser recuperados de la mezcla de la reacción con ayuda de los medios convencionales. A título de ejemplo, los compuestos pueden ser recuperados mediante eliminación por destilación del disolvente a partir de la mezcla de la reacción o, en caso necesario, tras la eliminación por destilación del disolvente, a partir de la mezcla de la solución, se vierte el residuo en agua, seguido de extracción con un disolvente orgánico no miscible con el agua y eliminación por destilación del disolvente a partir del extracto. De igual modo, el producto puede ser purificado, en caso deseado, por medio de varias técnicas, tales como la recristalización, la reprecipitación o con ayuda de varias técnicas cromatográficas, de manera especial por medio de la cromatografía en columna o por medio de la cromatografía preparativa en capa delgada.

Se observará, que los compuestos, que son adecuados de conformidad con la presente invención, pueden contener centros de asimetría. Estos centros de asimetría pueden ser, independientemente, de configuración R o de configuración S. Es evidente para un técnico en la materia, que algunos compuestos, que son adecuados de conformidad con la invención, pueden presentar, de igual modo, isomería geométrica. Debe entenderse, que la presente invención incluye los isómeros geométricos individuales y los estereoisómeros, y las mezclas de los mismos, con inclusión de las mezclas racémicas, de los compuestos precedentes. Los isómeros de este tipo pueden ser separados a partir de sus mezclas mediante la aplicación o mediante la adaptación de los procesos conocidos, por ejemplo las técnicas cromatográficas o las técnicas de recristalización, o se preparan por separado a partir de isómeros adecuados o de sus productos intermedios.

Para los objetivos del presente texto, se entenderá que las formas tautómeras quedan incluidas en la enumeración de un grupo dado, por ejemplo tio/mercapto u oxo/hidroxilo.

Las sales de adición con ácidos se forman con los compuestos que son adecuados de conformidad con la invención en los que esté presente una función básica, tal como un grupo amino, alquilamino o dialquilamino. Son preferentes las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, es decir las sales no tóxicas. De manera óptima, las sales seleccionadas se eligen, de tal manera, que sean compatibles con los vehículos farmacéuticos usuales y que sean adecuadas para la administración oral o parenteral. Las sales de adición con ácidos de los compuestos, que son adecuadas de conformidad con la invención, pueden ser preparadas mediante la reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o la adaptación de los procesos conocidos. A título de ejemplo, las sales de adición con ácidos de los compuestos que son adecuados, de conformidad con la presente invención, pueden ser preparadas bien por disolución de la base libre en agua o bien en una solución acuosa basificada o en disolventes adecuados, que contengan el ácido apropiado, y aislamiento del disolvente por evaporación de la solución, o mediante la reacción de la base libre y del ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede ser obtenida mediante la concentración de la solución. Entre los ácidos, que son adecuados para ser usados en la preparación de estas sales, se encuentran el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, diversos ácidos carboxílicos y sulfónicos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido propiónico, el ácido succínico, el ácido benzoico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el ácido mandélico, el ácido ascórbico; el ácido málico, el ácido metanosulfónico, el ácido toluenosulfónico, los ácidos grasos, el adipato, el alginato, el ascorbato, el aspartato, el benzenosulfonato, el benzoato, el ciclopentanopropionato, el digluconato, el dodecilsulfato, el bisulfato, el butirato, el lactato, el laurato, el laurilsulfato, el malato, el hidroyoduro, el 2-hidroxietanosulfonato, el glicerofosfato, el picrato, el pivalato, el pamoato, el pectinato, el persulfato, el 3-fenilpropionato, el tiocianato, el 2-naftalenosulfonato, el undecanoato, el nicotinato, el hemisulfato, el heptonato, el hexanoato, el canforato y el canfosulfonato.

Las sales de adición con ácidos de los compuestos que son adecuados, de conformidad con la presente invención, pueden ser regeneradas a partir de las sales por aplicación o por adaptación de procesos conocidos. A título de ejemplo, los compuestos principales, que son adecuados, de conformidad con la invención, pueden ser regenerados a partir de sus sales de adición con ácidos mediante el tratamiento con un álcali, por ejemplo con solución acuosa de bicarbonato de sodio o con solución acuosa de amoníaco.

Los compuestos, que son adecuados de conformidad con la presente invención, pueden ser regenerados a partir de sus sales de adición con ácidos mediante la aplicación o mediante la adaptación de procesos conocidos. A título de ejemplo, los compuestos principales, que son adecuados, de conformidad con la invención, pueden ser regenerados a partir de las sales de adición con bases mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico.

Las sales de adición con bases pueden formarse si el compuesto, que es adecuado de conformidad con la invención, contiene un grupo carboxilo o un bioisostero suficientemente ácido. Las bases, que pueden ser usadas para la preparación de las sales de adición con bases, incluyen, de manera preferente, aquellas que produzcan sales farmacéuticamente aceptables, cuando se combinen con un ácido libre, es decir aquellas sales cuyos cationes no sean tóxicos para el paciente a la dosis farmacéutica de las sales, de tal manera, que los efectos inhibidores, beneficiosos, que son intrínsecos de la base libre, no sean afectados negativamente por los efectos secundarios atribuibles a los cationes. Las sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen aquellas que se derivan de las sales de los metales alcalino-térreos, incluyen en el ámbito de la presente invención aquellas que se derivan de las siguientes bases: el hidruro de sodio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de aluminio, el hidróxido de litio, el hidróxido de magnesio, el hidróxido de cinc, el amoníaco, la etilendiamina, la N-metilglucamina, la lisina, la arginina, la ornitina, la colina, la N,N'-dibenciletildiamina, la cloroprocaína, la dietanolamina, la procaína, la N-bencilfenetilamina, la dietilamina, la piperazina, el tris(hidroximetil)aminometano y el hidróxido de tetrametilamonio.

ES 2 302 058 T3

Los compuestos, que son adecuados de conformidad con la presente invención, pueden ser preparados directamente, o pueden ser formados durante el proceso de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo en forma de hidratos). Los hidratos de los compuestos, que son adecuados de conformidad con la presente invención, pueden ser preparados directamente por recristalización de una mezcla acuosa/disolvente orgánico, empleándose disolventes orgánicos, tales como el dioxano, el tetrahidrofurano o el metanol.

Los productos básicos o los productos intermedios pueden ser preparados por aplicación o por adaptación de los procesos conocidos, por ejemplo los procesos que han sido descritos en los ejemplos de referencia o equivalentes químicos, obvios, de los mismos.

De conformidad con la presente invención, los compuestos de la invención tienen actividad hipoglicemiante. Éstos pueden reducir la hiperglicemia, de una manera más particular, la hiperglicemia de la diabetes no insulino dependiente.

La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción de la acción de la insulina (véase la publicación Presse Medicale, 1997, 26 (No 14), 671-677) y está relacionada con un gran número de condiciones patológicas, tales como la diabetes y, de una manera más particular, la diabetes no insulino dependiente (diabetes de tipo II o NIDDM), la dislipidemia, la obesidad y ciertas complicaciones microvasculares y macrovasculares, por ejemplo la aterosclerosis, la hipertensión arterial, los procesos inflamatorios, la macroangiopatía, la microangiopatía, la retinopatía y la neuropatía.

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

En particular, los compuestos de la invención muestran una potente actividad antihiperglicémica.

Así pues, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de las patologías relacionadas con la hiperglicemia.

De igual modo, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la invención para la preparación de composiciones farmacéuticas para la prevención de, y/o para el tratamiento de las patologías relacionadas con la hiperglicemia, de una manera más particular de la diabetes.

Las composiciones farmacéuticas, de conformidad con la invención, pueden presentarse en formas destinadas a la administración parenteral, oral, rectal, permucosal o percutánea.

Así pues, éstos se presentan en forma de soluciones o de suspensiones inyectables o en bolsitas para varias dosis, en forma de tabletas desnudas o revestidas, de tabletas revestidas con azúcar, de sellos, de cápsulas de gelatina, de píldoras, de obleas, de polvos, de supositorios o de cápsulas rectales, de soluciones o de suspensiones, para uso percutáneo en un disolvente polar, o para uso permucosal.

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

Los excipientes preferidos para el uso rectal son la manteca de cacao o el estearato de polietilenglicol.

Los vehículos más apropiados para el uso parenteral son el agua, las soluciones acuosas, las soluciones fisiológicas salinas e isotónicas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites (0,5 mg hasta 1.000 mg) de conformidad con la indicación terapéutica y la vía de administración así como, también, de la edad y del peso del paciente.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Los materiales de partida empleados son productos conocidos o se preparan de conformidad con procedimientos conocidos.

Los porcentajes se expresan con relación al peso, en tanto en cuanto no se diga otra cosa.

Ejemplo 1

Ácido 4-etoxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico

- Éster de dimetilo del ácido 2-(4-flúorfenilamino)but-2-enodioico

Se introducen 50 ml (0,51 M) de 4-flúoranilina (al 98%) en 500 ml de metanol anhidro, seguido por la adición, gota a gota, de 70,5 ml (0,56 M) de acetilendicarboxilato de metilo (al 98%). La mezcla de la reacción se calienta hasta 55°C bajo agitación durante 3 horas y, a continuación, se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante elución a través de sílice.

ES 2 302 058 T3

Se obtienen 113,2 g de aceite amarillo.

Rendimiento: 87%

5 ^1H RMN (CDCl_3):

9,74 (1H, s); 7,06 (4H, m); 5,55 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,84 (3H, s);

- *6-Flúor-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo*

10 Se llevan a reflujo 250 ml de Dowtherm-A (aproximadamente 235°C) bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se introducen, gota a gota 41 g (0,16 M) del 2-(4-flúorofenilamino)but-2-enodioxilato de dimetilo. El metanol formado es eliminado. El reflujo se mantiene durante 10 minutos una vez concluida la introducción. La mezcla de la reacción se enfría a continuación hasta 50°C aproximadamente, seguido de la adición de 250 ml de éter de petróleo:
15 se separa un sólido por precipitación. Éste se separa mediante filtración por succión, se lava tres veces con éter de petróleo y, a continuación, se seca bajo presión reducida.

20 Se obtienen 27,4 g de un sólido de color beige. Se obtiene una segunda fracción mediante eliminación por evaporación, bajo presión reducida, del éter de petróleo y del metanol residual a partir del medio de la reacción, que se calienta de nuevo hasta 240°C durante 30 minutos. Tras enfriamiento y dilución con éter de petróleo (2 volúmenes), se elabora el precipitado obtenido como en el caso precedente, obteniéndose 2,6 g de sólido. Se combinan las dos fracciones y se lavan con 400 ml de butanol caliente. Tras filtración por succión y secado bajo presión reducida: 26,3 g de sólido.

Rendimiento: 73%

25 m.p.: > 250°C

^1H RMN (DMSO-d_6):

30 12,2 (1H, s); 7,9 (1H, m); 7,7 (1H, m); 7,5 (1H, m); 3,85 (3H, s).

- *4-Etoxi-6-flúorquinolina-2-carboxilato de metilo*

35 Se introducen 8,0 g (0,036 M) de 6-flúor-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo y 15,0 g (0,108 M) de carbonato de potasio en 80 ml de DMF. La mezcla de la reacción se agita durante 1 hora a 50°C. Tras adición de 3,0 ml (0,037 M) de yodoetano y calentamiento durante 12 horas a 50°C, se vierte el medio de la reacción en 400 ml de agua desmineralizada. Se separa por precipitación un sólido de color pardo. El sólido se separa por filtración, se lava cuidadosamente con agua, a continuación, con isopropiléter y, finalmente, se seca bajo vacío a 40°C.

40 Se obtienen 5,54 g de sólido de color pardo.

Rendimiento: 61%

m.p. = 149°C

45 ^1H RMN (DMSO-d_6):

8,35 (1H, m); 7,9 (2H, m); 7,7 (1H, m); 4,6 (2H, q); 4,2 (3H, s); 1,75 (3H, t).

- *Ácido 4-etoxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico (1)*

50 Se somete a reflujo, durante 5 horas, una suspensión de 14,0 g (0,056 M) de 4-etoxi-6-flúor-2-quinolina-carboxilato de metilo en 100 ml de una solución, que comprende 2,32 g (0,056 M) de hidróxido de sodio (al 97%) en 100 ml de metanol y 100 ml de agua desmineralizada. La solución, que se ha vuelto clara, se enfría y, a continuación, se acidifica a pH = 1 con solución 6N de ácido clorhídrico.

55 A continuación se vierte el medio de la reacción en 700 ml de una mezcla de hielo-agua. El precipitado formado se agita durante 1 hora más, se separa por filtración, se lava con agua desmineralizada hasta que el filtrado sea neutro, y a continuación con isopropiléter y, finalmente, se seca bajo vacío.

60 Se obtienen 11,66 g de sólido blanco.

Rendimiento: 88%

m.p. = 207°C

65 ^1H RMN (DMSO-d_6):

8 (1H, m); 7,65 (2H, m); 7,42 (1H, s); 4,27 (2H, q); 1,39 (3H, t).

ES 2 302 058 T3

A título de ejemplo, se preparan los compuestos siguientes de conformidad con el procedimiento del ejemplo 1:

(5): Ácido 4-((E)-4-[(2-carboxi-6-flúor-4-quinolinil)oxi]-2-butenil)oxi)-6-flúor-2-quinolinacarboxílico

m.p. => 250°C

¹H RMN (TFA):

9,07-8,57 (8H, m), 7,06 (2H, s); 6,11 (4H, s);

(6): Ácido 6-flúor-4-(3-metilbut-2-eniloxi)quinolina-2-carboxílico

m.p. => 250°C

¹H RMN (DMSO-d₆):

8,5 (1H, m) 7,86 (3H, m); 5,8 (1H, m); 5,08 (1H, s); 5,05 (1H, s); 2,02 (6H, s)

Ácido 4-etoxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico

m.p. = 205°C

¹H RMN (DMSO-d₆):

8,01 (1H, m); 7,69-7,42 (3H, m); 4,27 (2H, q); 1,40 (3H, t).

Ejemplo de referencia 2

Ácido 4-aliloxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico

- Éster de metilo del ácido 4-aliloxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico

Se introducen en un recipiente, respectivamente, 374 mg (2,7 mM) de carbonato de potasio y, a continuación, una solución de 199,95 mg (0,904 mM) de 6-flúor-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo, disueltos en 4 ml de dimetilformamida caliente. Tras calentamiento a 50°C con agitación durante una hora, se añaden al medio de la reacción 109,36 (0,904 mM) de bromuro de alilo. Se continúa la agitación durante 4 horas a 50°C y, a continuación, durante 8 horas a temperatura ambiente. El medio se diluye con 20 ml de agua desmineralizada. Se separa un sólido por precipitación, con agitación. Éste se separa por filtración, se lava con agua desmineralizada y, a continuación, se seca.

- Ácido 4-aliloxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico

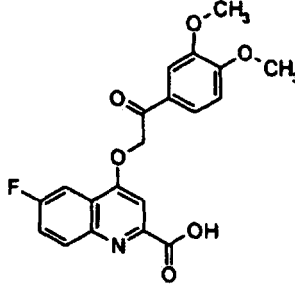
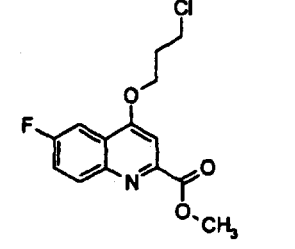
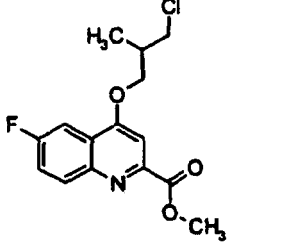
El éster precedente se hidroliza con un equivalente de sosa cáustica normal, que comprende un volumen idéntico de metanol, durante una hora a 60°C. A continuación se recoge el medio de la reacción 15 ml de agua desmineralizada, se lava dos veces con acetato de etilo, se acidifica con solución normal de ácido clorhídrico y, a continuación, se extrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y, a continuación, se concentran bajo presión reducida.

El producto sólido se analiza.

(Tabla pasa a página siguiente)

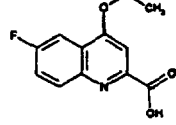
ES 2 302 058 T3

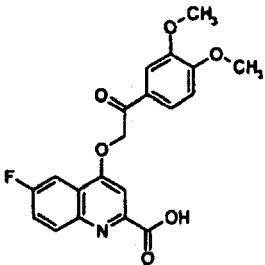
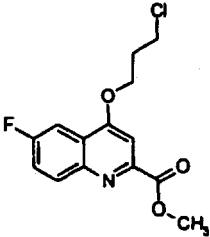
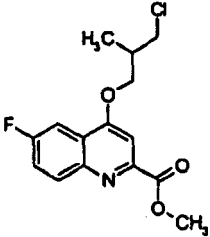
A título de ejemplo, se preparan los compuestos siguientes de conformidad con el procedimiento del ejemplo 2:

Compuesto	Estructura	Peso molecular teórico	Peso molecular encontrado
63		385,4	384
64		297,7	
65		311,7	

Ensayo de secreción de la insulina

De conformidad con el método descrito en la publicación Endocrinology, 1992 vol. 130 (1) páginas 167-178

COMPUESTO	ESTRUCTURA	C	INS.SEC.
1		10^{-5} M	172 %

COMPUESTO	ESTRUCTURA	C	INS.SEC.
63		10^{-5} M	192 %
64		10^{-5} M	179 %
65		10^{-5} M	161 %
C corresponde a la concentración del compuesto de ensayo de conformidad con la invención			
INS. SEC. corresponde al porcentaje de secreción de la insulina.			

Estudio de la actividad antidiabética en ratas con inducción neonatal con esteptozotocina (Ratas Nostz)

Se determinó la actividad antidiabética de los compuestos de la invención por vía oral, en un modelo experimental de la diabetes no insulino dependiente inducida en ratas por medio de esteptozotocina, de la manera siguiente.

El modelo de la diabetes no insulino dependiente se obtiene en ratas por medio de una inyección neonatal (el día del nacimiento) de esteptozotocina.

Las ratas diabéticas empleadas tenían una edad de ocho semanas. Los animales son alojados, desde el día de su nacimiento hasta el día del experimento, en una jaula para animales a una temperatura regulada entre 21 y 22°C y sujetos a un ciclo fijo de luz (desde las 7 de la mañana hasta las 7 de la tarde) y de obscuridad (desde la 7 de la tarde hasta las 7 de la mañana). Su alimentación consiste en una dieta de mantenimiento, y el agua y la alimentación se suministraron "ad limitum", con excepción de dos horas de ayuno antes del experimento, durante cuyo período se retiró la alimentación (estado post-absorbente.)

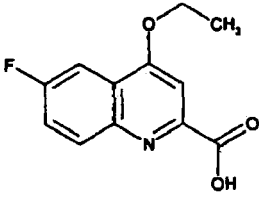
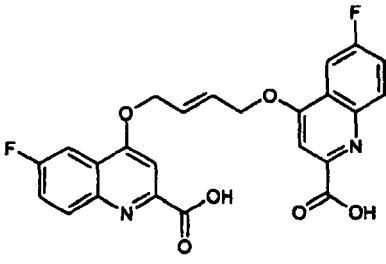
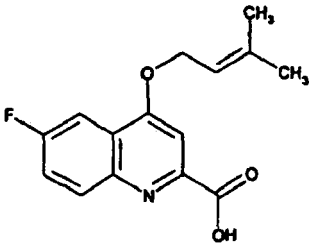
Las ratas son tratadas oralmente durante un día (D1) o durante cuatro días (D4) con el producto de ensayo. Se toma una muestra de 300 μ l de sangre del extremo de la cola dos horas después del final de la administración del producto y 30 minutos después del anestesiado de los animales con pentobarbital sódico (Nembutal®).

Los resultados obtenidos están dados, a título de ejemplo, en la tabla siguiente.

ES 2 302 058 T3

Los resultados muestran la eficacia de los compuestos mencionados para reducir la glicemia en el caso de los animales diabéticos. Estos resultados están expresados como porcentaje del cambio en la glicemia en D4 (número de días del tratamiento) con relación a D0 (antes del tratamiento).

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Rata NO STZ) ENSAYO IN-VIVO		
REFERENCIA	ESTRUCTURA	Porcentaje de disminución en glicemia con 200 mg/kg
1		-27
5		-17
6		-10

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto elegido entre el grupo formado por

5

- el ácido 4-etoxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- el ácido 4-((E)-4-[(2-carboxi-6-flúor-4-quinolinil)oxi]-2-butenil)oxi)-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- 10 • el ácido 6-flúor-4-(3-metilbut-2-eniloxi)quinolina-2-carboxílico,
- el ácido 4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-etoxi]-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- el 4-(3-cloropropoxi)-6-flúorquinolina-2-carboxilato de metilo,
- 15 • el 4-(3-cloro-2-metilpropoxi)-6-flúorquinolina-2-carboxilato de metilo,

y, además, de las formas tautómeras, de los enantiómeros, de los diastereoisómeros y de los epímeros, y de las sales farmacéuticamente aceptables,

20

para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hiperglicemia, elegidas del grupo que comprende la diabetes, la diabetes tipo II, la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la microangiopatía, la macroangiopatía, la retinopatía, la neuropatía, la hiperglicemia.

25

2. Un compuesto elegido entre el grupo formado por

- el ácido 4-etoxi-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- el ácido 4-((E)-4-[(2-carboxi-6-flúor-4-quinolinil)oxi]-2-butenil)oxi)-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- 30 • el ácido 6-flúor-4-(3-metilbut-2-eniloxi)quinolina-2-carboxílico,
- el ácido 4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-etoxi]-6-flúorquinolina-2-carboxílico,
- 35 • el 4-(3-cloro-propoxi)-6-flúorquinolina-2-carboxilato de metilo
- el 4-(3-cloro-2-metilpropoxi)-6-flúorquinolina-2-carboxilato de metilo

40

y, además, entre las formas tautómeras, los enantiómeros, los diastereoisómeros y los epímeros, y entre las sales farmacéuticamente aceptables.

3. Composiciones farmacéuticas que comprenden, a título de ingrediente activo, al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 2.

45

50

55

60

65