

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 741**

51 Int. Cl.:
C07H 17/02 (2006.01) **A61P 9/12** (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
C07D 231/02 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04746165 .2**
96 Fecha de presentación: **15.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1637539**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Derivados de pirazol, composición farmacológica que los contiene e intermedios de producción de los mismos**

30 Prioridad:
20.06.2003 JP 2003175663

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2012

73 Titular/es:
KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
19-48, YOSHINO
MATSUMOTO-SHI, NAGANO 399-8710, JP

72 Inventor/es:
KIKUCHI, N.;
FUJIKURA, H.;
TAZAWA, S.;
YAMATO, T. y
ISAJI, M.

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 377 741 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 de pirazol, composición farmacológica que los contiene e intermedios de producción de los mismos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de pirazol, a sales o a profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables que son útiles como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que los comprende y a intermedios para la producción de ello.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de pirazol que poseen una actividad inhibidora contra un co-transportador de sodio/glucosa, a sales o a profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, que son útiles como agentes para la prevención, inhibición de la progresión o tratamiento de enfermedades asociadas con una captación en exceso de al menos un tipo de hidratos de carbono seleccionados de glucosa, fructosa y manosa, tales como diabetes, hiperglucemia postprandial, tolerancia a glucosa alterada y complicaciones diabéticas, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a intermedios para la producción de ello.

Técnica anterior

20 La glucosa, una de las fuentes de energía más importantes para el organismo, se absorbe hacia el interior de las células a través de la membrana celular para hacerse disponible en el organismo. Una proteína de membrana denominada transportador de glucosa está implicada en esta captación en la membrana celular. El transportador de glucosa se clasifica en dos categorías principales de transportadores de glucosa facilitados que captan la glucosa dependiendo de la diferencia de concentración de glucosa intracelular y extracelular y del co-transportador de sodio/glucosa (SGLT) que captan la glucosa usando la diferencia de concentración iónica intracelular y extracelular (véase, por ejemplo, la Referencia 1). Con respecto al SGLT, se sabe que el SGLT 1, co-transportador de sodio/glucosa, posee una alta afinidad y que existe principalmente en el intestino delgado humano y que el co-transportador de sodio/glucosa, el SGLT 2, posee una baja afinidad y que existe principalmente en los túbulos renales humanos (véase, por ejemplo, las Referencias 2 y 3). Se ha descrito que la absorción de glucosa y galactosa es inadecuada en pacientes con mala regulación del SGLT 1 humano debido a anomalías congénitas y esto confirma que el SGLT 1 participa en la absorción de glucosa y galactosa (véanse las Referencias 4 y 5). Además, se ha confirmado que el ARNm y la proteína de SGLT1 aumentan y que la absorción de glucosa o similar se acelera en ratas OLETF o ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (véanse, por ejemplo, las Referencias 6 y 7). En pacientes diabéticos la digestión y absorción de hidratos de carbono está generalmente acelerada y se ha confirmado que, por ejemplo, en el intestino delgado humano se encuentra hiperexpresión del ARNm y de la proteína de SGLT1 (véase, por ejemplo, la Referencia 8).

Se ha indicado que el SGLT 2 está presente en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón y participa principalmente en la reabsorción de la glucosa filtrada glomerularmente (véase, por ejemplo, la Referencia 9).

40 La diabetes es una de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida, con los antecedentes de cambio de hábito alimenticio y de falta de ejercicio. Por tanto, en pacientes con diabetes se realizan terapias dietéticas y de ejercicio. Además, cuando son difíciles suficientes control y ejecución continua, se realiza simultáneamente el tratamiento con fármacos. Actualmente, basándose en el característico aumento rápido de pacientes diabéticos, se han desarrollado diversos agentes y se han empleado biguanidas, sulfonilureas, potenciadores de la sensibilidad a la insulina, inhibidores de α -glucosidasa y similares. Sin embargo, las biguanidas y las sulfonilureas muestran efectos ocasionalmente adversos tales como acidosis láctica e hipoglucemia, respectivamente. Los potenciadores de la sensibilidad a la insulina presentan ocasionalmente efectos adversos tales como edema y están relacionados con el desarrollo de la obesidad. Además, los inhibidores de α -glucosidasa que retrasan la digestión y absorción de hidratos de carbono en el intestino delgado se usan para mejorar la hiperglucemia postprandial. Se ha descrito que la acarbosa, uno de estos agentes, posee un efecto para prevenir o retrasar la aparición de la diabetes cuando se aplica a un paciente con tolerancia a glucosa alterada (véase, por ejemplo, la Referencia 10). Sin embargo, los inhibidores de α -glucosidasa no afectan al aumento del nivel de glucosa en sangre por la digestión de la glucosa, monosacáridos (véase, por ejemplo, la Referencia 11) y aún se desea un agente que posea un amplio efecto inhibitorio de la absorción de hidratos de carbono basándose en las características de cambios recientes en la constitución de hidratos de carbono en las comidas.

Además, se sabe que el nivel de manosa en sangre aumenta en la diabetes (véase, por ejemplo, la Referencia 12) y que el nivel de manosa en sangre posee una correlación positiva con el nivel de glucosa y nivel de triglicéridos en sangre y una correlación negativa con el colesterol HDL en el síndrome metabólico (véase, por ejemplo, la Referencia 13). Se sabe que la manosa y la fructosa se acumulan en el glomérulo renal en ratas diabéticas y se han indicado sus relaciones con la aparición o progreso de nefropatía diabética (véase, por ejemplo, la Referencia 14). Además, se ha descrito que la manosa y la fructosa poseen una capacidad de glucosilación de proteínas 5 veces mayor que la glucosa en la reacción de glucosilación con proteínas que se considera como una causa de complicaciones diabéticas (véase, por ejemplo, la Referencia 15). Se sabe que la fructosa consume mucho ATP a través de la ruta metabólica intracelular y que forma lactosa y que produce la denominada toxicidad de la fructosa

(véase, por ejemplo, la siguiente Referencia 16). Por tanto, la diabetes produce diversas afecciones patológicas y su exacerbación puede presentar el riesgo de complicaciones diabéticas. En los últimos años, se han realizado muchos estudios clínicos a gran escala para la prevención de la aparición o progreso de complicaciones diabéticas en el tratamiento de diabéticos y han proporcionado muchos hallazgos (véanse, por ejemplo, las Referencias 17 y 18).
 5 Además, muchos estudios epidemiológicos sobre la tolerancia a glucosa alterada y macroangiopatía muestran que la tolerancia a glucosa alterada como tipo límite también es un factor de riesgo en la macroangiopatía así como la diabetes. Por tanto, ha sido centro de atención la necesidad de mejorar la hiperglucemia postprandial (véase, por ejemplo, la Referencia 19).

10 En las circunstancias mencionadas anteriormente, como inhibidores de SGLT, se han encontrado inhibidores de SGLT1 que inhiben la absorción de hidratos de carbono, tales como glucosa, en el intestino delgado inhibiendo el SGLT1 humano e inhibiendo el aumento del nivel de glucosa en sangre y que son útiles especialmente para mejorar la hiperglucemia postprandial e inhibidores de SGLT2, un nuevo tipo de antidiabéticos, que aumentan la excreción de glucosa urinaria y disminuyen el nivel de glucosa en sangre inhibiendo el exceso de reabsorción de glucosa en el
 15 riñón (véanse, por ejemplo, las Referencias 20 a 28). Puesto que para promover la excreción de glucosa urinaria un fármaco hace que se excrete un exceso de glucosa en la orina y esto produce una disminución de la acumulación de glucosa en el cuerpo, se esperan efectos que impidan o mejoren la obesidad y los efectos diuréticos. Además, se supone que los inhibidores de SGLT 1 son útiles para diversas enfermedades causadas por hiperglucemia y asociadas con el progreso de la diabetes u obesidad. Por otra parte, como resultado de un estudio que usaba florizina, conocida como un inhibidor de SGLT, se confirmó que inhibiendo el SGLT, la excreción de glucosa urinaria aumentaba, el nivel de glucosa en sangre disminuía y la resistencia a la insulina mejoraba (véanse, por ejemplo, las Referencias 29 y 30). Por tanto, en estos años, se han descubierto diversos inhibidores de SGLT y actualmente están en desarrollo como agentes de tratamiento para enfermedades asociadas con el metabolismo de la glucosa, de lípidos y energético, incluyendo la diabetes (véanse, por ejemplo, las Referencias 31, 32 y 33).

25 En estos años, como un miembro de la familia de SGLT se ha descrito un nuevo gen que codifica una proteína que posee una actividad co-transportadora de sodio/glucosa (en lo sucesivo en el presente documento denominado SMINT) (véase la Referencia 34). La secuencia de ADN (véase la Secuencia número 1) y la secuencia de aminoácidos (véase la Secuencia número 2) comparten una alta homología de secuencia con SGLT1 y SGLT2 y células de mamíferos que expresan estos genes muestran una actividad de la captación de azúcar dependiente de sodio, como se menciona a continuación, SMINT está muy presente en el riñón humano y en el intestino delgado y se ha confirmado que, además de transportar glucosa, posee un carácter transportador de 1,5-anhidroglucitol, fructosa y manosa y se ha descubierto que SMINT posee una función como transportador de 1,5-
 30 anhidroglucitol/fructosa/manosa. Además, se ha descrito que el transportador de 1,5-anhidroglucitol/fructosa/manosa existe funcionalmente en el riñón o similar (véanse, por ejemplo, las Referencias 35 y 36). Por lo tanto, se considera que un inhibidor de SMINT ejerce un efecto inhibidor sobre el transportador de 1,5-anhidroglucitol/fructosa/manosa y es útil para la prevención, inhibición del progreso o tratamiento de diversas enfermedades producidas por un exceso de captación de glucosa, fructosa y manosa incluyendo complicaciones diabéticas, tales como, por ejemplo, nefropatía diabética.

40 Como se ha mencionado anteriormente, inhibidores de SGLT tales como, por ejemplo, inhibidores de SGLT 1, inhibidores de SGLT 2 o inhibidores de SMINT son agentes útiles y excelentes para la prevención, inhibición del progreso o tratamiento de diversas enfermedades incluyendo diabetes y complicaciones diabéticas. La presente invención proporciona un nuevo compuesto que posee un efecto inhibidor sobre SGLT, que inhibe el exceso de captación, por ejemplo, de glucosa, fructosa o manosa (en particular, la absorción en el intestino delgado o la reabsorción y captación en células en el riñón) y que es útil para la prevención, inhibición del progreso o tratamiento de diversas enfermedades producidas por un exceso de captación de al menos un tipo de hidratos de carbono seleccionados de glucosa, fructosa y manosa.

50 Referencia 1: Graeme I. Bell y 7 colaboradores, Diabetes Care, marzo 1990, Vol.13, No.3, páginas198-208;
 Referencia 2: Matthias A. Hediger y 2 colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, agosto 1989, Vol. 86, páginas 5748-5752;

Referencia 3: Rebecca G. Wells y 5 colaboradores. Am. J. Physiol. , septiembre 1992, Vol. 263, páginas F459-465;

55 Referencia 4: E. Turk y 4 colaboradores, Nature, marzo 1991, Vol.350, páginas 354-356;

Referencia 5: Michihiro Kasahara y 2 colaboradores, Saishin-igaku, enero 1996, Vol. 51, No. 1, páginas 84-90;

Referencia 6: Y. Fujita y 5 colaboradores, Diabetologia, 1998, Vol.41, páginas 1459-1466;

Referencia 7: J. Dyer y 5 colaboradores, Biochem. Soc. Trans. , 1997, Vol.25, página 479S;

Referencia 8: J. Dyer y 4 colaboradores, Am. J. Physiol., febrero 2002, Vol.282, No.2, páginas G241 -G248;

60 Referencia 9: Yoshikatsu Kanai y 4 colaboradores, J. Clin. Invest. , enero 1994, Vol.93, páginas 397-404;

Referencia 10: Jean-Louis Chiasson y 5 colaboradores, Lancet, junio 2002, Vol. 359, No.9323, páginas 2072-2077;

Referencia 11: Hiroyuki Odaka y 3 colaboradores, Nihon Eiyo Syokuryo Gakkai Zasshi, 1992, Vol. 45, página 27;

65 Referencia 12: Elja Pitkanen, Clin. Chim. Acta, julio 1996, Vol. 251, No.1, páginas 91-103;

Referencia 13: O.M. Pitkanen y 2 colaboradores, Scand J. Clin. Lab. Invest., diciembre 1999, Vol. 59, No.8,

páginas 607-612;

Referencia 14: Li Ni ng Wang y 3 c olaboradores, Nippon Jinzo-Gakkai Shi, 1990, Vol. 32, No.4, p áginas 401-408;

Referencia 15: H. Franklin Bunn y 1 colaborador, Science, julio 1981, Vol.213, páginas 222-224;

Referencia 16: R. Gitzelman n y 2 col aboradores, The Metabolic and Molecular B ases of Inherite d Disease, McGraw-Hill in the US 1995, páginas 905-934;

Referencia 17: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N. Eng l. J. Med. , septiembre 1993, Vol.329, No.14, páginas 977-986;

Referencia 18: UK Pr ospective D iabetes St udy Gro up, Lancet, septi embre 1998, Vol. 352, N o.9131, páginas 837-853;

Referencia 19: Makoto T ominaga, Naibunpi-Tonyobyoka (Endocrine and Diabetes Clinic), n oviembre 2001, Vol. 13, No.5, páginas 534-542;

Referencia 20: Publicación Internacional N° WO02/098893;

Referencia 21: Publicación Internacional N° WO01/16147;

Referencia 22: Publicación Internacional N° WO02/053573;

Referencia 23: Publicación Internacional N° WO02/068439;

Referencia 24: Publicación Internacional N° WO02/068440;

Referencia 25: Publicación Internacional N° WO02/36602;

Referencia 26: Publicación Internacional N° WO02/088157;

Referencia 27: Publicación Internacional N° WO03/020737;

Referencia 28: Publicación de Patente Japonesa N° JP2003-12686;

Referencia 29: Luciano Rossetti y 4 colaboradores, J. Clin. Invest., mayo 1987, Vol.79, páginas 1510-1515;

Referencia 30: Barbara B. Kahn y 4 colaboradores, J. Clin. Invest., febrero 1991, Vol.87, páginas 561-570;

Referencia 31: Kenji Arakawa y 7 colaboradores, Br. J. Pharmacol., enero 2001, Vol. 132, No.2, páginas 578-586;

Referencia 32: Masayuki Isaji y 8 colaboradores, FASEB J., marzo 2001, Vol. 15, No.4, página A214;

Referencia 33: Kenji Katsuno y 7 colaboradores, FASEB J., marzo 2001, Vol. 15, No.4, página A214

Referencia 34: Publicación de Patente Japonesa N° JP2004-000177;

Referencia 35: T oshikazu Y amanouchi y 5 colaboradores, Bioc him. Bi ophys. Act a., ag osto 1996, Vol. 1291, No.1, páginas 89-95;

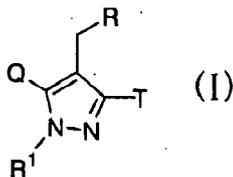
Referencia 36: T. Blasco y 5 colaboradores, J. Membr. Biol., noviembre 2000, Vol.178, No.2, páginas127-135.

Descripción de la invención

Los inventores de la presente invención han estudiado, con la mayor seriedad, descubrir inhibidores de SGLT. Como resultado, se descubrió que los derivados de pirazol, representados por la siguiente fórmula general (I), muestran una actividad inhibidora en SGLT1, SGLT2 y/o SMINT y que son excelentes fármacos inhibiendo el exceso de captación de al menos un tipo de hidratos de carbono seleccionados de glucosa, fructosa y manosa, como se muestra a continuación, formando de este modo la base de la presente invención.

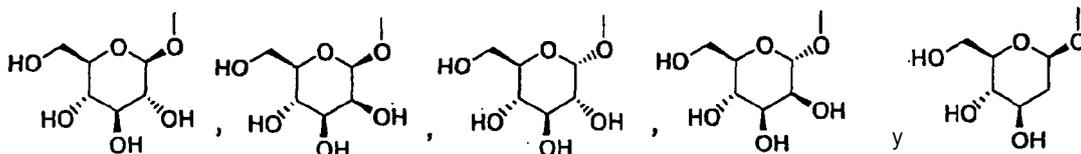
Es decir, la presente invención se refiere a

[1] un derivado de pirazol representado por la siguiente fórmula general:



en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo alquinoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo ariilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B); uno de Q y T representa un grupo seleccionado entre



, y el otro representa (i) un grupo representado por la fórmula: -Z-Ar, en la que Ar representa un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B); y Z representa -O-, -S- o -NY- (en el que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆), (ii) un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A) o (iii) un grupo amino cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B);

5
10 R representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B);
15 [grupo de sustituyentes (A)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, -G¹, -OG², -SG², -N(G²)₂, -C(=O)G², -C(=O)OG², -C(=O)N(G²)₂, -S(=O)₂G², -S(=O)₂OG², -S(=O)₂N(G²)₂, -S(=O)G¹, -OC(=O)G¹, -OC(=O)N(G²)₂, -NHC(=O)G², -OS(=O)₂G¹, -NHS(=O)₂G¹ y -C(=O)NHS(=O)₂G¹;

20 [grupo de sustituyentes (B)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, -G¹, -OG², -SG², -N(G²)₂, -G³OG⁴, -G³N(G⁴)₂, -C(=O)G², -C(=O)OG², -C(=O)N(G²)₂, -S(=O)₂G¹, -S(=O)₂OG², -S(=O)₂N(G²)₂, -S(=O)G¹, -OC(=O)G¹, -OC(=O)N(G²)₂, -NHC(=O)G², -OS(=O)₂G¹, -NHS(=O)₂G¹ y -C(=O)NHS(=O)₂G¹; en el grupo anterior de sustituyentes (A) y/o (B),

30 G¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquinilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D);

40 G² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquinilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), y con la condición de que G² puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G² en los sustituyentes;

G³ representa un grupo alquilo C₁₋₆;

50 G⁴ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C) y con la condición de que G⁴ puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G⁴ en los sustituyentes;
[grupo de sustituyentes (C)]:

55 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, -G⁵, -OG⁶, -SG⁶, -N(G⁶)₂, -C(=O)G⁶, -C(=O)OG⁶, -C(=O)N(G⁶)₂, -S(=O)₂G⁶, -S(=O)₂OG⁶, -S(=O)₂N(G⁶)₂, -S(=O)G⁵, -OC(=O)G⁵, -OC(=O)N(G⁶)₂, -NHC(=O)G⁶, -OS(=O)₂G⁵, -NHS(=O)₂G⁵ y -C(=O)NHS(=O)₂G⁵; y

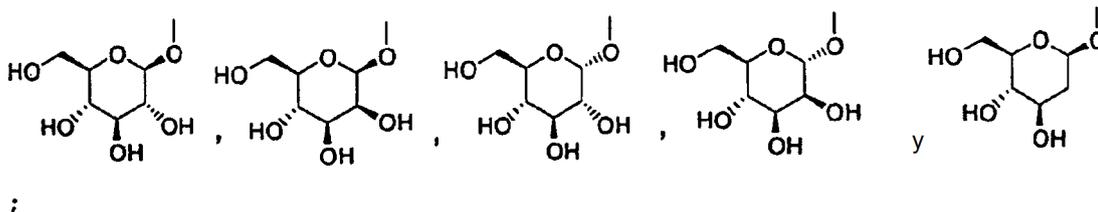
[grupo de sustituyentes (D)]:

5 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, $-G^5$, $-OG^6$, $-SG^6$, $-N(G^6)_2$, $-C(=O)G^6$, $-C(=O)OG^6$, $-C(=O)N(G^6)_2$, $-S(=O)_2G^6$, $-S(=O)_2OG^6$, $-S(=O)_2N(G^6)_2$, $-S(=O)G^5$, $-OC(=O)G^5$, $-OC(=O)N(G^6)_2$, $-NHC(=O)G^6$; $-OS(=O)_2G^5$, $-NHS(=O)_2G^5$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$; en el grupo de sustituyentes (C) y/o (D),

G^5 representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} ; y

10 G^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} y con la condición de que G^6 puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^6 en los sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos, en el que dicho profármaco se prepara introduciendo un grupo que forma un profármaco en uno cualquiera o más grupos hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (I), en el que dicho grupo que forma un profármaco se selecciona entre un grupo acilo C_{2-20} , un grupo (acil C_{2-7}) sustituido con alcoxi C_{1-6} , un grupo (acil C_{2-7}) sustituido con carbonilo C_{2-7} , un grupo alcocarbonilo C_{2-7} , un grupo (alcocarbonil C_{2-7}) sustituido con alcoxi C_{1-6} , un grupo benzoílo, un grupo (aciloxi C_{2-7})metilo, un grupo 1-(aciloxi C_{2-7})etilo, un grupo (alcocarbonil C_{2-7})oximetilo, un grupo 1-[(alcocarbonil C_{2-7})oxi]etilo, un grupo (cicloalquil C_{3-7})oxicarboniloximetilo y un grupo 1-[(cicloalquil C_{3-7})oxicarbonil]etilo; en el que el término "grupo heteroarilo C_{1-9} " significa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes, distintos de la posición de unión, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o dicho grupo heteroarilo condensado con un heterociclo o carbociclo aromático de 5 ó 6 miembros;

25 [2] un derivado de pirazol como se ha descrito en el [1] anterior, en el que Q representa (i) un grupo representado por la fórmula: $-Z-Ar^1$, en la que Ar^1 representa un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B); y Z representa $-O-$, $-S-$ o $-NY-$ (en el que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}), (ii) un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), o (iii) un grupo amino cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B); T representa un grupo seleccionado entre



R representa un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B);

35 [grupo de sustituyentes (B)]:

40 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, $-G^1$, $-OG^2$, $-SG^2$, $-N(G^2)_2$, $-G^3OG^4$, $-G^3N(G^4)_2$, $-C(=O)G^2$, $-C(=O)OG^2$, $-C(=O)N(G^2)_2$, $-S(=O)_2G^2$, $-S(=O)_2OG^2$, $-S(=O)_2N(G^2)_2$, $-S(=O)G^1$, $-OC(=O)G^1$, $-OC(=O)N(G^2)_2$, $-NHC(=O)G^2$, $-OS(=O)_2G^1$, $-NHS(=O)_2G^1$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$; en el grupo anterior de sustituyentes (B),

45 G^1 representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alqueno C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquino C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D);

50 G^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alqueno C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquino C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3

grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), y con la condición de que G^2 puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^2 en los sustituyentes;

G^3 representa un grupo alquilo C_{1-6} ;

G^4 representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C) y con la condición de que G^4 puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^4 en los sustituyentes;

[grupo de sustituyentes (C)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, $-G^5$, $-OG^6$, $-SG^6$, $-N(G^6)_2$, $-C(=O)G^6$, $-C(=O)OG^6$, $-C(=O)N(G^6)_2$, $-S(=O)_2G^6$, $-S(=O)_2OG^6$, $-S(=O)_2N(G^6)_2$, $-S(=O)G^5$, $-OC(=O)G^5$, $-OC(=O)N(G^6)_2$, $-NHC(=O)G^6$, $-OS(=O)_2G^5$, $-NHS(=O)_2G^5$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$; y

[grupo de sustituyentes (D)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, $-G^5$, $-OG^6$, $-SG^6$, $-N(G^6)_2$, $-C(=O)G^6$, $-C(=O)OG^6$, $-C(=O)N(G^6)_2$, $-S(=O)_2G^6$, $-S(=O)_2OG^6$, $-S(=O)_2N(G^6)_2$, $-S(=O)G^5$, $-OC(=O)G^5$, $-OC(=O)N(G^6)_2$, $-NHC(=O)G^6$, $-OS(=O)_2G^5$, $-NHS(=O)_2G^5$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$; en el grupo de sustituyentes (C) y/o (D),

G^5 representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo aro C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} ; y

G^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo aro C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} , y con la condición de que G^6 puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^6 en los sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos o un profármaco de los mismos;

[3] una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un derivado de pirazol como se describe en [1] o [2] anterior, o una sal o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable;

[4] una composición farmacéutica como se describe en [3] anterior en la que la composición es un inhibidor del co-transportador de sodio/glucosa;

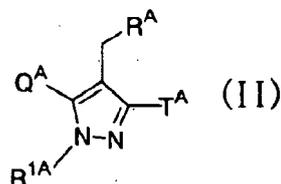
[5] una composición farmacéutica como se describe en [3] o [4] anterior en la que una enfermedad diana es una enfermedad producida por un exceso de captación de al menos un tipo de carbohidrato seleccionado de glucosa fructosa y manosa;

[6] una composición farmacéutica como se describe en [5] anterior en la que la enfermedad diana se selecciona de un grupo que consiste en diabetes, hiperglucemia postprandial, tolerancia a glucosa alterada, complicaciones diabéticas, obesidad, hipersulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, trastornos del metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, estado edematoso, acidosis metabólica, síndrome X, hiperuricemia, gota y nefritis;

[7] una composición farmacéutica como se describe en cualquiera de [3]-[6] anteriores, que comprende al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT 2, una insulina o un análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidilpeptidasa II, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bifsosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, el D-quiroinositol, un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3, el péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, la amilina, un análogo de amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidación de los lípidos, un inhibidor de la dipeptidasa ácida asociada a la α -N-acetilación, el factor de crecimiento semejante a la insulina, el factor de crecimiento plaquetario, un análogo del factor de crecimiento plaquetario, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilidantoina, EGB-761, bimocromol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado del ácido fibrico, un agonista de los receptores adrenérgicos β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista de los receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un sequestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista de los receptores de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de la endotelina, un antagonista de los receptores de endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador del simpático, un

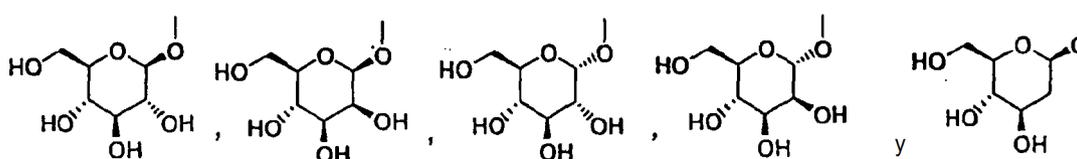
agente antihipertensivo de acción central, un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario;

[8] un derivado de pirazol representado por la fórmula general:



5 en la que

R^{1A} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo alquinoilo C₂₋₆ que puede tener de 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener de 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1); uno de Q^A y T^A representa un grupo seleccionado entre



que tiene un grupo protector, y el otro representa (i) un grupo representado por la fórmula: -Z^A-Ar^A, en la que Ar^A representa un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1); y Z^A representa -O-, -S- o -NY^A- (donde Y^A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo protector), (ii) un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o (iii) un grupo amino cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1);

R^A representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1);

[grupo de sustituyentes (A1)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, -G^{1A}, -OG^{2B}, -SG^{2B}, N(G^{2B})₂, C(=O)G^{2A}, -C(=O)OG^{2B}, -C(=O)N(G^{2B})₂, -S(=O)₂G^{2A}, S(=O)₂OG^{2A}, -S(=O)₂N(G^{2B})₂, -S(=O)G^{1A}, -OC(=O)G^{1A}, -OC(=O)N(G^{2B})₂, -NHC(=O)G^{2A}, -OS(=O)₂G^{1A}, -NHS(=O)₂G^{1A} y -C(=O)NHS(=O)₂G^{1A},

[grupo de sustituyentes (B1)]

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, -G^{1A}, -OG^{2B}, -SG^{2B}, -N(G^{2B})₂, -G³OG^{4A}, -G³N(G^{4A})₂, -C(=O)G^{2A}, -C(=O)OG^{2B}, -C(=O)N(G^{2B})₂, -S(=O)₂G^{2A}, -S(=O)₂OG^{2A}, -S(=O)₂N(G^{2B})₂, -S(=O)G^{1A}, -OC(=O)G^{1A}, -OC(=O)N(G^{2B})₂, -NHC(=O)G^{2A}, -OS(=O)₂G^{1A}, -NHS(=O)₂G^{1A} and -C(=O)NHS(=O)₂G^{1A}; en el grupo anterior de sustituyentes (A1) y/o (B1),

G^{1A} representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquinoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de

sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1);

5 G^{2A} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alqueno C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquino C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1);

15 G^{2B} representa un grupo protector, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (G1), un grupo alqueno C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquino C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener de 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1); y con la condición de que G^{2B} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{2B} en los sustituyentes;

25 G³ representa un grupo alquilo C₁₋₆;

30 G^{4A} representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) y con la condición de que G^{4A} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{4A} en los sustituyentes;
[grupo de sustituyentes (C1)]:

35 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, -G⁵, -OG^{6A}, -SG^{6A}, -N(G^{6A})₂, -C(=O)G⁶, -C(=O)OG^{6A}, -C(=O)N(G^{6A})₂, -S(=O)₂G⁶, -S(=O)₂OG⁶, -S(=O)₂N(G^{6A})₂, -S(=O)G⁵, -OC(=O)G⁵, -OC(=O)N(G^{6A})₂, -NHC(=O)G⁶, -OS(=O)₂G⁵, NHS(=O)₂G⁵ y -C(=O)NHS(=O)₂G⁵; y

[grupo de sustituyentes (D1)]:

40 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, -G⁵, -OG^{6A}, -SG^{6A}, -N(G^{6A})₂, -C(=O)G⁶, -C(=O)OG^{6A}, -C(=O)N(G^{6A})₂, -S(=O)₂G⁶, -S(=O)₂OG⁶, -S(=O)₂N(G^{6A})₂, -S(=O)G⁵, -OC(=O)G⁵, -OC(=O)N(G^{6A})₂, -NHC(=O)G⁶, -OS(=O)₂G⁵, -NHS(=O)₂G⁵ y -C(=O)NHS(=O)₂G⁵; en el grupo de sustituyentes (C1) y/o (D1),

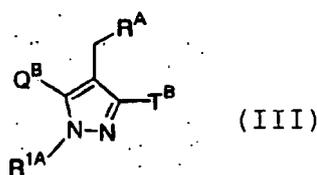
45 G⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉; y

G⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉;

50 G^{6A} representa un grupo protector, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉ y con la condición de que G^{6A} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{6A} en los sustituyentes;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde el término "grupo heteroarilo C₁₋₉" significa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes, distintos de la posición de unión, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o dicho grupo heteroarilo condensado con un heterociclo o carbociclo aromático de 5 ó 6 miembros;

[9] un derivado de pirazol representado por la fórmula general:



en la que

R^{1A} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo alqueno C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo alquino C_{2-6} , grupo que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1);

uno de Q^B y T^B representa un grupo hidroxilo, y el otro representa (i) un grupo representado por la fórmula: $-Z^A-Ar^A$, en la que Ar^A representa un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1); y Z^A representa $-O-$, $-S-$ o $-NY^A-$ (donde Y^A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo protector), (ii) un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o (iii) un grupo amino cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1);

R^A representa un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1); [grupo de sustituyentes (A1)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, $-G^{1A}$, OG^{2B} , SG^{2B} , $-N(G^{2B})_2$, $-C(=O)G^{2A}$, $-C(=O)OG^{2B}$, $-C(=O)N(G^{2B})_2$, $-S(=O)_2G^{2A}$, $-S(=O)_2OG^{2A}$, $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$, $-S(=O)G^{1A}$, $-OC(=O)G^{1A}$, $-OC(=O)N(G^{2B})_2$, $NHC(=O)G^{2A}$, $-OS(=O)_2G^{1A}$, $-NHS(=O)_2G^{1A}$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$;

[grupo de sustituyentes (B1)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, $-G^{1A}$, $-OG^{2B}$, $-SG^{2B}$, $-N(G^{2B})_2$, $-G^3OG^{4A}$, $-G^3N(G^{4A})_2$, $-C(=O)G^{2A}$, $-C(=O)OG^{2B}$, $-C(=O)N(G^{2B})_2$, $-S(O)_2G^{2A}$, $-S(=O)_2OG^{2A}$, $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$, $-S(=O)G^{1A}$, $-OC(=O)G^{1A}$, $-OC(=O)N(G^{2B})_2$, $-NHC(=O)G^{2A}$, $-OS(=O)_2G^{1A}$, $-NHS(=O)_2G^{1A}$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$; en el grupo anterior de sustituyentes (A1) y/o (B1),

G^{1A} representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alqueno C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquino C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1);

G^{2A} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alqueno C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquino C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1);

G^{2B} representa un grupo protector, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alqueno C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquino C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1); y con la condición de que G^{2B} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{2B} en los

sustituyentes;

G^3 representa un grupo alquilo C_{1-6} ;

5 G^{4A} representa grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), y con la condición de que G^{4A} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{4A} en los sustituyentes;
[grupo de sustituyentes (C1)]:

10 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, $-G^5$, $-OG^{6A}$, $-SG^{6A}$, $-N(G^{6A})_2$, $-C(=O)G^6$, $-C(=O)OG^{6A}$, $-C(=O)N(G^{6A})_2$, $-S(=O)_2G^6$, $-S(=O)_2OG^6$, $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$, $-S(=O)G^5$, $-OC(=O)G^5$, $-OC(=O)N(G^{6A})_2$, $-NHC(=O)G^6$, $-OS(=O)_2G^5$, $NHS(=O)_2G^5$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$; y

[grupo de sustituyentes (D1)]:

15 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, $-G^5$, $-OG^{6A}$, $-SG^{6A}$, $-N(G^{6A})_2$, $-C(=O)G^6$, $-C(=O)OG^{6A}$, $-C(=O)N(G^{6A})_2$, $-S(=O)_2G^6$, $-S(=O)_2OG^6$, $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$, $-S(=O)G^5$, $-OC(=O)G^5$, $-OC(=O)N(G^{6A})_2$, $-NHC(=O)G^6$, $-OS(=O)_2G^5$, $NHS(=O)_2G^5$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$; en el grupo de sustituyentes (C1) y/o (D1),

20 G^5 representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} ;

G^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} ; y

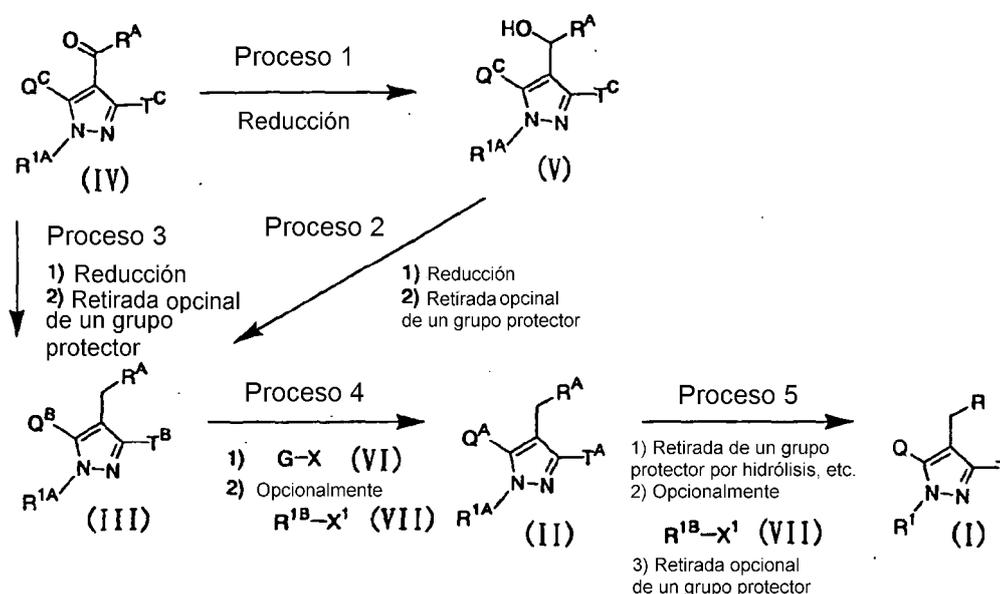
25 G^{6A} representa un grupo protector, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} , y con la condición de que G^{6A} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{6A} en los sustituyentes; o una sal farmacéuticamente aceptable del los mismos;

30 en el que el término "grupo heteroarilo C_{1-9} " significa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes, distintos de la posición de unión, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o dicho grupo heteroarilo condensado con un heterociclo o carbociclo aromático de 5 ó 6 miembros.

35 En la presente invención, la expresión "grupo alquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo *terc*-pentilo o un grupo hexilo; la expresión "grupo alqueno C_{2-6} " se refiere a un grupo alqueno ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo o un grupo 2-metilalilo; la expresión "grupo alquino C_{2-6} " se refiere a un grupo alquino ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo etinilo o un grupo 2-propinilo; la expresión "grupo cicloalquilo C_{3-8} " se refiere a un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo o un grupo ciclooctilo; la expresión "grupo alquilo C_{6-10} " se refiere a un grupo fenilo o un grupo naftilo; la expresión "grupo heterocicloalquilo C_{2-9} " se refiere a un grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos iguales o diferentes, distintos de la posición de unión, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se obtiene a partir de, por ejemplo, morfolina, tiomorfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, oxazolona, piperidina, piperazina o pirazolona, o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros como se ha definido anteriormente condensado con un carbociclo o heterociclo alifático o aromático, tal como, por ejemplo, un anillo ciclohexano, un anillo benceno o un anillo piridina; la expresión "grupo heteroarilo C_{1-9} " se refiere a un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes, distintos de la posición de enlace, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se obtiene a partir de, por ejemplo, tiazolo, oxazol, isotiazolo, isoxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrolo, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiodiazol, tetrazol o furazano, o el grupo heteroarilo anterior condensado con un heterociclo o carbociclo aromático de 5 ó 6 miembros, tal como, por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo pirazol o un anillo piridina; la expresión "grupo amino cíclico alifático" se refiere a un grupo amino cíclico alifático de 3 a 9 miembros que puede tener 1 ó 2 enlaces insaturados y puede tener un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo distinto de un átomo de nitrógeno en la posición de enlace, tal como, por ejemplo, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo 1-aziridinilo, un grupo 1-azetididinilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo 1-imidazolidinilo, un grupo 1-piperadinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo 1,2-dihidropiridin-1-ilo o un grupo 1,4-dihidropiridin-1-ilo; y la expresión "grupo amino cíclico aromático" se refiere a un grupo amino cíclico aromático de 5 ó 6 que puede tener opcionalmente un grupo oxo como un sustituyente y puede tener 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo distintos de un átomo de nitrógeno en la posición de enlace, tales como, por ejemplo, un grupo 1-imidazolilo, un grupo 1-pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo 1-tetrazolilo, un grupo 2-piridon-1-ilo, un grupo 4-piridon-1-ilo, un grupo 2-oxo-2H-pirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-2H-

pirazin-1-ilo, un grupo 2-oxo-6H-piridazin-1-ilo o un grupo 6-oxo-6H-[1,2,4,5]-tetradin-1-ilo. La expresión "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; la expresión "grupo protector hidroxilo" se refiere a un grupo protector hidroxilo usado en síntesis orgánicas generales, tal como, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo *tert*-butildimetilsililo, un grupo alilo, un grupo benzoilo, un grupo pivaloilo o un grupo benciloxicarbonilo; la expresión "grupo protector tiol" se refiere a un grupo protector tiol usado en síntesis orgánicas generales, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo trifenilmetilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo pivaloilo, un grupo benciloxicarbonilo o un grupo etilaminocarbonilo; la expresión "grupo protector amino" se refiere a un grupo protector amino usado en síntesis orgánicas generales, tal como, por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, un grupo bencilo o un grupo trifluoroacetilo; y la expresión "grupo protector carboxilo" se refiere a un grupo protector carboxilo usado en síntesis orgánicas generales, tal como, por ejemplo un grupo bencilo, un grupo *tert*-butildimetilsililo, un grupo alilo, un grupo metilo o un grupo etilo.

Por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:



en el que uno de Q^C y T^C representa un grupo hidroxilo protegido y el otro representa -Z^A-Ar^A, donde Ar^A y Z^A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (A1) o un grupo amino cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (B1); G representa un grupo seleccionado entre grupo β-D-glucopiranosiloxi, un grupo β-D-manopiranosiloxi, un grupo α-D-glucopiranosiloxi, un grupo α-D-manopiranosiloxi, un grupo β-D-2-deoxi glucopiranosiloxi y un grupo α-D-2-deoxi glucopiranosiloxi, que tiene un grupo protector hidroxilo; X representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un átomo de bromo; X¹ representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, átomo de halógeno, un grupo mesiloxi o un grupo tosiloxi; R^{1B} representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (A1), un grupo alqueno C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (A1), un grupo alquino C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (A1), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (A1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (B1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (A1), o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (B1); R, R¹, R^{1A}, R^A, Q, Q^A, Q^B, T, T^A y T^B tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 1

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (V) puede prepararse reduciendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (IV) usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, boro hidruro sódico, hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, metanol o un disolvente mixto de los

mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

5 Proceso 2

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (III) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (v) a hidrogenación catalítica usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio paladio-carbono, en presencia o ausencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte, o a reducción usando un agente reductor, tal como haluro de trietilsililo, en presencia de un ácido de Lewis, tal como ácido trifluoroacético y complejo de éter dietílico-trifluoruro de boro, sin disolvente o en un disolvente inerte, y después retirando opcionalmente el grupo protector hidroxilo de la manera habitual. Como disolvente inerte usado en la hidrogenación catalítica, pueden ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción. Además, como disolvente inerte usado en la reducción, usando un agente reductor, tal como haluro de trietilsililo, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción. La retirada de un grupo protector hidroxilo puede realizarse en diversos métodos de la manera habitual, y en el caso de que el grupo protector sea un grupo bencilo, por ejemplo, la reacción puede realizarse en una solución acuosa de ácido trifluoroacético y sulfuro de dimetilo, habitualmente de 0 °C a temperatura de reflujo durante 30 minutos a 1 día.

25 Proceso 3

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (III) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (IV) a reducción, usando un agente reductor, tal como haluro de trietilsililo, en presencia de un ácido de Lewis, tal como ácido trifluoroacético y complejo éter dietílico-trifluoruro de boro, sin disolvente o en un disolvente inerte y después retirando opcionalmente el grupo protector hidroxilo de la manera habitual. Como disolvente inerte usado en la reducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 4

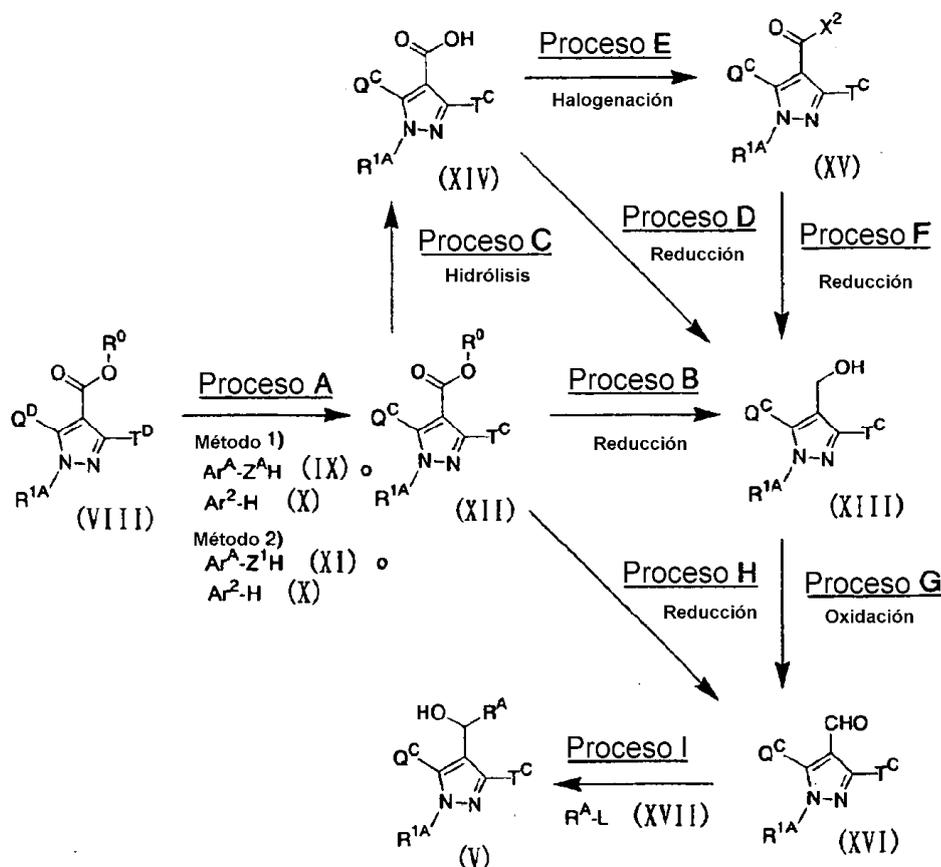
Un compuesto representado por la fórmula general anterior (II) de la presente invención puede prepararse sometiendo un derivado de pirazol representado por la fórmula general anterior (III) a glucosidación usando un donador de azúcar representado por la fórmula general anterior (VI) en presencia de una base, tal como, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico o carbonato potásico, y un catalizador de transferencia de fase, tal como, por ejemplo, cloruro de benciltri(n-butil)amonio, bromuro de benciltri(n-butil)amonio o hidrogenosulfato de tetra(n-butil)amonio en agua y un disolvente inerte y, opcionalmente a N-alquilación usando un agente de alquilación representado por la fórmula general anterior (VII) en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, carbonato potásico o hidruro sódico y, opcionalmente, en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la glucosidación, pueden ilustrarse, por ejemplo, diclorometano, tolueno o benzotrifluoruro. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción. Como el disolvente usado en la N-alquilación, pueden ilustrarse, por ejemplo, acetonitrilo, etanol, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción. El compuesto obtenido representado por la fórmula general anterior (II) también puede usarse en el proceso 5 después de la conversión en una sal del mismo de la manera habitual.

Proceso 5

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (I) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (II), después de la retirada del grupo protector, grupo de resto de azúcar o similar de acuerdo con un método usado en síntesis orgánicas generales, tal como hidrólisis alcalina, opcionalmente a N-alquilación, usando un agente de alquilación representado por la fórmula general anterior (VII) en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, carbonato potásico o hidruro sódico y, opcionalmente, en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico en un disolvente inerte, y en caso de que haya un grupo protector distinto del resto de azúcar, retirando el grupo protector de acuerdo con un método usado

en síntesis orgánicas generales. Como disolvente inerte usado en la reacción de hidrólisis, pueden ilustrarse por ejemplo metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como la base usada, pueden ilustrarse por ejemplo, hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, metilamina o dimetilamina. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción. Como el disolvente usado en la *N*-alquilación, pueden ilustrarse, por ejemplo, acetonitrilo, etanol, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (V) de la presente invención usado como material de partida en los procesos de producción anteriores, por ejemplo, puede prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos:



En los que uno de Q^D y T^D representa un grupo hidroxil protegido y el otro representa un átomo de halógeno; R^0 representa un grupo alquilo C_{1-6} ; Ar^2 representa un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (A1) o un grupo amino cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo anterior de sustituyentes (B1); L representa MgBr, MgCl; MgI, ZnI, ZnBr, ZnCl o un átomo de litio; X^2 representa un átomo de halógeno, tal como, por ejemplo, un átomo de bromo o un átomo de cloro; Z^1 representa $-NY^A$, donde Y^A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo protector; Ar^A , R^{1A} , R^A , Q^C , T^C y Z^A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso A

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIII) (método 1) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (IX) o (X) en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente inerte, o (método 2) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (XI) o (X) usando un catalizador, tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y un ligando, tal como 2,2'-bis(difenilfosino)-1,1'-binaftilo, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido sódico en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en el método 1, pueden ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-

dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción. Además, como disolvente inerte usado en el método 2, pueden ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso B

Un compuesto representado por la fórmula general (XIII) puede prepararse reduciendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XII) usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reacción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso C

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIV) puede prepararse tratando un compuesto representado por la fórmula general anterior (XII) de acuerdo con un método usado en síntesis orgánicas generales, tal como hidrólisis alcalina. Como el disolvente usado en la reacción de hidrólisis, pueden ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, agua, o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, pueden ilustrarse por ejemplo, hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso D

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIV) a reducción, usando un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, complejo boro-sulfuro de dimetilo o complejo boro-tetrahidrofurano, en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso E

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XV) puede prepararse por halogenación de un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIV) usando un reactivo de haluro de ácido, tal como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclorigenato de fósforo, tribromuro de fósforo o ácido fluorosulfúrico sin disolvente en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la halogenación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso F

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XV) a reducción, usando un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, boro hidruro sódico o boro hidruro de litio en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, etanol o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso G

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIII) a oxidación, usando dimetilsulfóxido, tal como oxidación de Swern, oxidación de ácido crómico usando clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio o similar, en un disolvente inerte, u oxidación usando un oxidante, tal como dióxido de manganeso. Como disolvente inerte usado en la oxidación anterior, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la

reacción.

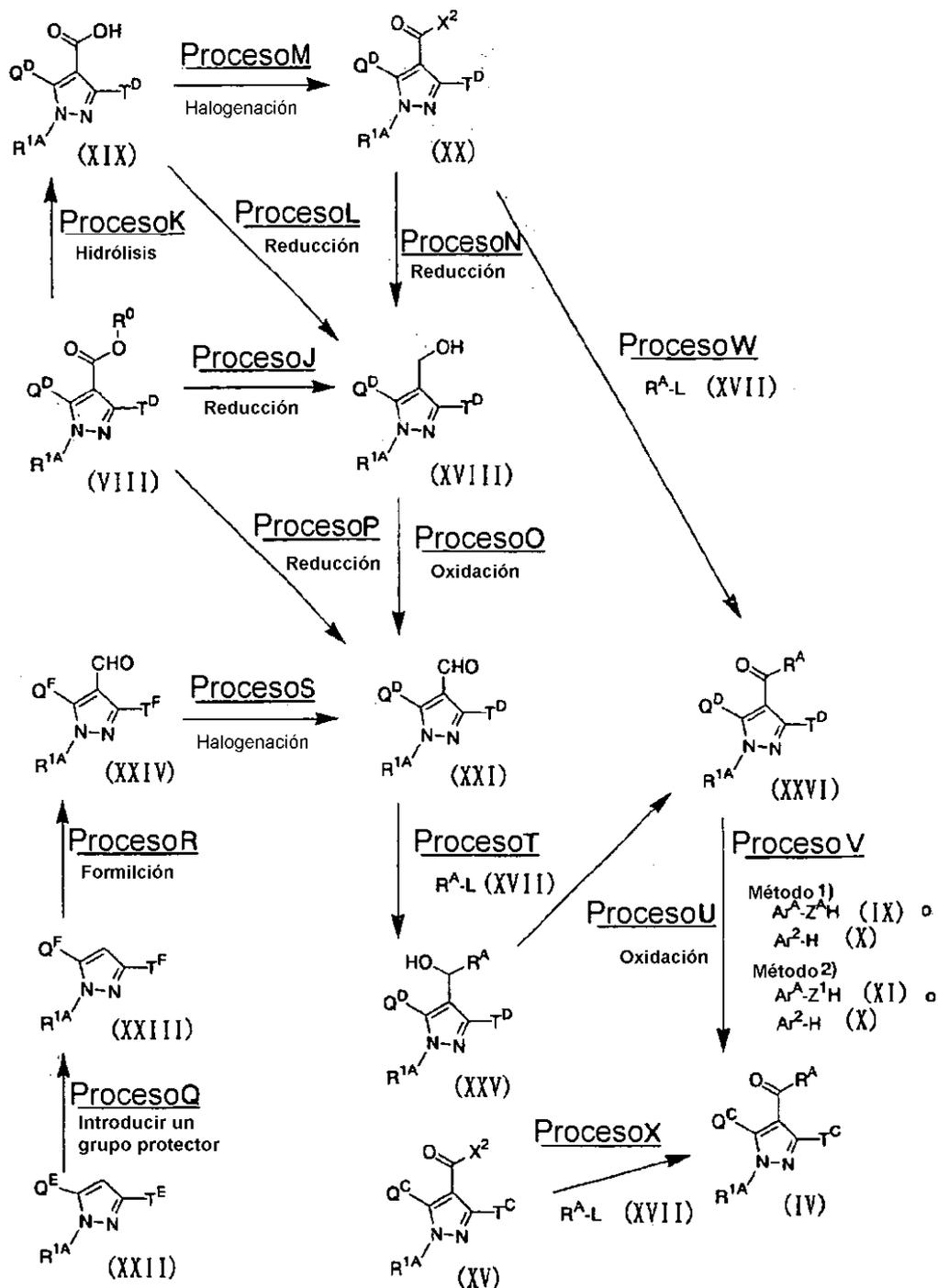
Proceso H

- 5 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XII) a reducción, usando un agente reductor, tal como hidruro de triisopropoxialuminio o hidruro diisobutilaluminio, en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, hexano, éter dietílico o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso I

- 15 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (V) puede prepararse condensando un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI) con un reactivo de Grignard, un reactivo de Reformatsky o un reactivo de litio representado por la fórmula general anterior (XVII) en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reacción de condensación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

- 25 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IV) de la presente invención usado como material de partida en los procesos de reducción anteriores, por ejemplo, puede prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos:



en los que uno de Q^E y T^E representa un grupo hidroxilo y el otro representa un átomo de hidrógeno; uno de Q^F y T^F representa un grupo hidroxilo protegido y el otro representa un átomo de hidrógeno; Ar^A, Ar², L, R^{1A}, R⁰, R^A, Q^C, Q^D, T^C, T^D, X², Z^A y Z¹ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso J

Un compuesto representado por la fórmula general (XVIII) puede prepararse reduciendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIII) usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reducción, puede ilustrar por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso K

5 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIX) puede prepararse tratando un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIII) de acuerdo con un método usado en síntesis orgánicas generales, tal como hidrólisis alcalinas. Como el disolvente usado en la reacción de hidrólisis, pueden ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, pueden ilustrarse, por ejemplo, hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico o hidróxido potásico. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso L

15 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIX) a reducción, usando un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, complejo borano-sulfuro de dimetilo o complejo borano-tetrahidrofurano, en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso M

25 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XX) puede prepararse por halogenación de un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIX) usando un reactivo de haluro de ácido, tal como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, tribromuro de fósforo o ácido fluorosulfúrico sin disolvente o en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la halogenación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso N

35 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XX) a reducción, usando un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, boro hidruro sódico o boro hidruro de litio en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, etanol o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso O

45 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVIII) a oxidación, usando dimetilsulfóxido, tal como oxidación de Swern, o oxidación de ácido crómico usando clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio o similares, en un disolvente inerte, u oxidación usando un oxidante, tal como dióxido de manganeso. Como disolvente inerte usado en la oxidación anterior, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso P

55 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIII) a reducción, usando un agente reductor, tal como hidruro de triisopropoxialuminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, hexano, éter dietílico, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso Q

65 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIII) puede prepararse introduciendo un grupo protector en un grupo hidroxilo de un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXII), usando un

agente para la protección de un grupo hidroxilo, tal como, por ejemplo, bromuro de bencilo o clorometil metil éter, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico o carbonato potásico y un catalizador de transferencia de fase, tal como, por ejemplo, cloruro de benciltri(n-butil)amonio o bromuro de benciltri(n-butil)amonio en agua y un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reacción de introducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso R

Un derivado de pirazol aldehído representado por la fórmula general anterior (XXIV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIII) a formilación mediante una reducción, tal como reacción de Vilsmeier, usando oxiclورو de fósforo y *N,N*-dimetilformamida. Como el disolvente usado en reacción de formilación, pueden ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso S

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXI) puede prepararse por halogenación de un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIV) usando un agente de halogenación, tal como bromo o yodo, después de tratar con una base, tal como *n*-butilitio en un disolvente inerte. El grupo formilo puede obtenerse normalmente en, por ejemplo, dimetil acetal o 1,3-dioxolano, y después desprotegerse después de halogenación. Como disolvente inerte usado en la halogenación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso T

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXV) puede prepararse condensando un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXI) con un reactivo de Grignard, un reactivo de Reformatsky o un reactivo de litio representado por la fórmula general anterior (XVII) en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reacción de condensación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso U

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXV) a oxidación, usando dimetilsulfóxido, tal como oxidación de Swern, o oxidación de ácido crómico usando clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio o similares, en un disolvente inerte, u oxidación usando un oxidante, tal como dióxido de manganeso. Como disolvente inerte usado en la oxidación anterior, pueden ilustrarse por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso V

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVI) (método 1) a condensación, con un compuesto representado por la fórmula general anterior (IX) o (X), en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo hidruro sódico o carbonato potásico, en un disolvente inerte o (método 2) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (XI) o (X) usando un catalizador, tal como tris(dibencilidenoacetona) dipaladio y un ligando, tal como 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, *tert*-butóxido sódico, en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en el método 1, pueden ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción. Además, como disolvente inerte usado en el método 2, pueden ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

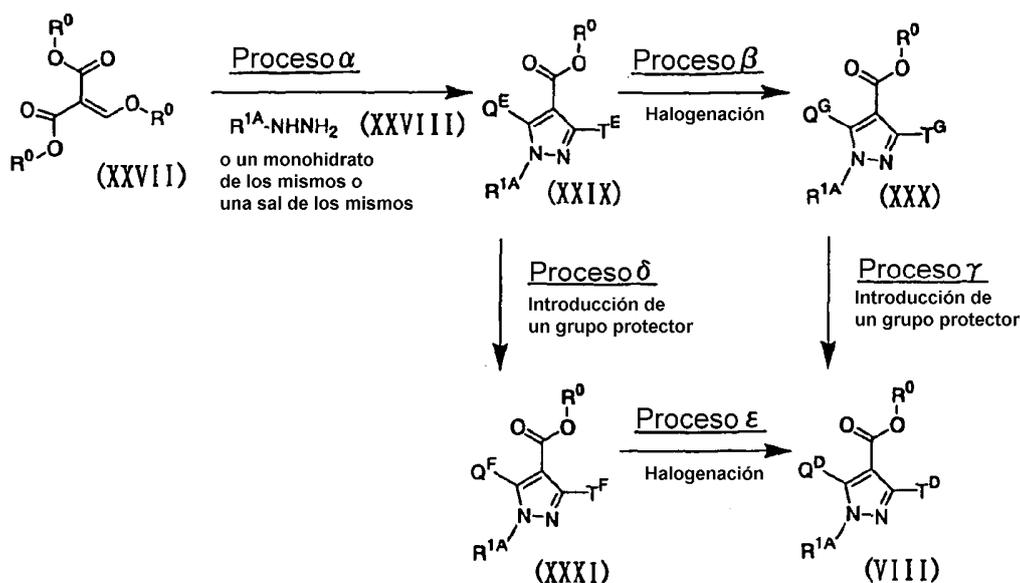
Proceso W

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVI) puede prepararse condensando un compuesto representado por la fórmula general anterior (XX) con un reactivo de Grignard, un reactivo de Reformatsky o un reactivo de litio representado por la fórmula general anterior (XVII) en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reacción de condensación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso X

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IV) puede prepararse condensando un compuesto representado por la fórmula general anterior (XV) con un reactivo de Grignard, un reactivo de Reformatsky o un reactivo de litio representado por la fórmula general anterior (XVII) en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reacción de condensación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIII) de la presente invención usado como material de partida en los procesos de producción anteriores, por ejemplo, puede prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos:



en los que uno de Q^G y T^G representa un grupo hidroxilo y el otro representa un átomo de halógeno; R^0 , R^{1A} , Q^D , Q^E , Q^F , T^D , T^E y T^F tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso α

Un derivado de pirazol representado por la fórmula general anterior (XXIX) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVII) a condensación con un compuesto de hidrazina o un hidrato de los mismos, o una sal de los mismos, en presencia o ausencia de una base, en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la condensación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, etanol, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, pueden ilustrarse, por ejemplo, hidruro sódico, amida sódica, carbonato sódico o etóxido sódico. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso β

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXX) puede prepararse por halogenación de un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIX), usando un agente de halogenación, tal como cloruro de sulfurilo, *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la

halogenación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, ácido acético, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

5

Proceso γ

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIII) puede prepararse introduciendo un grupo protector hidroxilo en un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXX), usando un agente de protección hidroxilo, tal como bromuro de bencilo o clorometil metil éter, en presencia o ausencia de una base, en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reacción de introducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, etanol, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, pueden ilustrarse, por ejemplo, hidruro sódico, amida sódica, carbonato sódico, etóxido sódico, trietilamina o imidazol. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura de reflujo; y el tiempo de reacción es habitualmente de 10 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

10

15

Proceso δ

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXI) puede prepararse introduciendo un grupo protector hidroxilo en un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIX) usando un agente de protección hidroxilo, tal como bromuro de bencilo o clorometil metil éter, en presencia o ausencia de una base, en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la reacción de introducción, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, etanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, pueden ilustrarse, por ejemplo, hidruro sódico, amida sódica, carbonato sódico, etóxido sódico, trietilamina o imidazol. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

20

25

30

Proceso ϵ

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIII) puede prepararse por halogenación de un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXI) usando un agente de halogenación, tal como bromo o yodo después de tratamiento con una base, tal como *n*-butilitio, en un disolvente inerte. Como disolvente inerte usado en la halogenación, pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

35

40

En los compuestos representados por la fórmula general anterior (III) de la presente invención, puede haber varios tautómeros, tales como un compuesto de pirazolona, y cualquiera de los compuestos están incluidos en la presente invención. Además, en algunos de los materiales de partida, también puede haber diversos tautómeros, tales como un compuesto de pirazolona, que varían en base a diferencias en las condiciones de existencia.

45

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención obtenidos por los procesos de producción anteriores pueden aislarse y purificarse por medios de separación convencionales, tales como recristalización fraccionada, purificación usando cromatografía, extracción de disolvente y extracción en fase sólida.

50

Los derivados de pirazol representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables de la manera habitual. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácidos con ácidos minerales, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumarico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico o ácido aspártico, sales con bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, una sal sódica o una sal potásica, y sales con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, *N*-metil-D-glucamina, *N,N*-dibenciletildiamina, 2-aminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, arginina o lisina.

60

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o profármacos de los mismos incluyen sus solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como etanol y agua.

65

De los derivados de pirazol representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención y los profármacos de los mismos, hay dos isómeros geométricos en cada compuesto que tiene un enlace insaturado. En

la presente invención, pueden emplearse ambos isómeros, isómero *cis* (*Z*) o isómero *trans* (*E*).

De los derivados de pirazol representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención y los fármacos de los mismos, hay dos isómeros ópticos, isomería *R* e isomería *S*, en cada compuesto que tiene un átomo de carbono asimétrico, excluyendo el resto de azúcar de glucopiranosiloxi, restos manopiranosiloxi y 2-deoxiglucopiranosiloxi. En la presente invención, pueden emplearse ambos isómeros ópticos, y también puede emplearse una mezcla de ambos isómeros ópticos. Además, hay dos isómeros rotacionales en cada compuesto que tiene una barrera rotacional. En la presente invención, pueden emplearse ambos isómeros rotacionales, y también puede emplearse una mezcla de ambos isómeros rotacionales.

Un fármaco de un compuesto representado por la fórmula general anterior (I) de la presente invención puede prepararse introduciendo un grupo apropiado que forme un fármaco en uno cualquiera o más grupos hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general anterior (I), usando un reactivo correspondiente para producir un fármaco, tal como, por ejemplo, un compuesto de haluro de la manera habitual, y después aislando y purificando adecuadamente de la manera habitual como exija la ocasión. Un grupo que forma un fármaco usado en un grupo hidroxilo se selecciona entre un grupo acilo C₂₋₂₀, un grupo (acil C₂₋₇) sustituido con alcoxi C₁₋₆, un grupo (acil C₂₋₇) sustituido con carbonilo C₂₋₇, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇, un grupo (alcoxycarbonil C₂₋₇) sustituido con alcoxi C₁₋₆, un grupo benzoilo, un grupo (aciloxi C₂₋₇)metilo, un grupo 1-(aciloxi C₂₋₇)etilo, un grupo (alcoxycarbonil C₂₋₇)oximetilo, un grupo 1-[(alcoxycarbonil C₂₋₇)oxi]etilo, un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-oxycarboniloximetilo y un grupo 1-[(cicloalquil C₃₋₇)oxycarboniloxi]etilo. La expresión "grupo acilo C₂₋₇" se refiere a un grupo acilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo pivaloilo o un grupo hexanoilo; la expresión "grupo acilo C₂₋₂₀" se refiere a un grupo acilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo, un grupo laurilo, un grupo miristoilo, un grupo palmitoilo o un grupo estearoilo; la expresión "grupo (acil C₂₋₇) sustituido con alcoxi C₁₋₆" se refiere al grupo acilo C₂₋₇ anterior sustituido con un grupo alcoxi ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *tert*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi o un grupo *tert*-pentiloxi o un grupo hexiloxi; la expresión "grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutioxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo *tert*-butoxycarbonilo, un grupo pentiloxycarbonilo, un grupo isopentiloxycarbonilo, un grupo neopentiloxycarbonilo, un grupo *tert*-pentiloxycarbonilo o un grupo hexiloxycarbonilo o un grupo alcoxycarbonilo cíclico que tienen un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, tal como, por ejemplo, un grupo ciclopropiloxycarbonilo, un grupo ciclobutiloxycarbonilo, un grupo ciclohexiloxycarbonilo o un grupo ciclohexiloxycarbonilo; la expresión "grupo (acil C₂₋₇) sustituido con alcoxycarbonil C₂₋₇" se refiere al grupo acilo C₂₋₇ anterior sustituido con el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo (alcoxycarbonil C₂₋₇) sustituido con alcoxi C₁₋₆" se refiere al grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior sustituido con el grupo alcoxi C₁₋₆ anterior; la expresión "grupo (aciloxi C₂₋₇)metilo" se refiere a un grupo hidroximetilo O-sustituido por el grupo acilo C₂₋₇; la expresión "grupo 1-(aciloxi C₂₋₇)etilo" se refiere a un grupo 1-hidroxietilo O-sustituido por el grupo acilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo (alcoxycarbonil C₂₋₇)oximetilo" se refiere a un grupo hidroximetilo O-sustituido por el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior; y la expresión "grupo 1-[(alcoxycarbonil C₂₋₇)oxi]etilo" se refiere a un grupo 1-hidroxietilo O-sustituido por el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior. Además, la expresión "grupo (cicloalquil C₃₋₇)oxycarbonilo" se refiere a un grupo éster que tiene el grupo cicloalquilo C₃₋₇ anterior; la expresión "grupo (cicloalquil C₃₋₇)-oxycarboniloximetilo" se refiere a un grupo hidroximetilo O-sustituido por el grupo (cicloalquil C₃₋₇)oxycarbonilo anterior; y la expresión "grupo 1-[(cicloalquil C₃₋₇)oxycarboniloxi]etilo" se refiere a un grupo 1-hidroxietilo O-sustituido por el grupo (cicloalquil C₃₋₇)oxycarbonilo anterior. Además, como un grupo que forma un fármaco, pueden incluirse un residuo de azúcar de un grupo glucopiranosilo, un grupo galactopiranosilo o similares. Por ejemplo, estos grupos se introducen preferiblemente en el grupo hidroxilo en la posición 4 ó 6 del resto de azúcar de grupo glucopiranosiloxi o similar.

Los derivados de pirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, mostraron, por ejemplo, una fuerte actividad inhibidora en el ensayo confirmativo de actividad inhibidora del SGLT humano como se describe más adelante. Por tanto, los derivados de pirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención pueden inhibir notablemente el aumento del nivel de glucosa en sangre inhibiendo la reabsorción o captación de glucosa, manosa y/o fructosa en las células del riñón o inhibiendo su absorción de azúcar en el intestino delgado. Por lo tanto, un compuesto de pirazol representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, una sal y un fármaco del mismo farmacéuticamente aceptable es útil como un agente para la prevención, inhibición de la progresión o tratamiento de una enfermedad asociada con el exceso de captación de al menos un tipo de hidratos de carbono seleccionados de glucosa, fructosa y manosa, tal como, por ejemplo, diabetes, hiperglucemia posprandial, tolerancia a glucosa alterada, complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, neuropatía, nefropatía, úlcera, macroangiopatía), obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertriglicéremia, trastornos en el metabolismo de los lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, estado edematoso, acidosis metabólica, síndrome X, hiperuricemia, gota o nefritis, especialmente útil para la prevención, inhibición de la progresión o tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse adecuadamente en combinación con otros fármacos. Los ejemplos de fármacos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptores del glucagón, un estimulante de receptores quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidilpeptidasa II, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, el D-quirinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidación de lípidos, un inhibidor de la dipeptidasa ácida asociada a la α N-acetilación, el factor I de crecimiento similar a insulina, el factor de crecimiento plaquetario (PDGF), un análogo del factor de crecimiento plaquetario (PDGF) (por ejemplo, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimosonolol, sulodexide, Y-128, un inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado del ácido fíbrico, un agonista de los receptores adrenérgicos β_3 , un inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, prabociclib, un agonista de los receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsoma I, un inhibidor de la alipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-transportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista de los receptores de la endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador del simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis del ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario.

En el caso de usos del compuesto de la presente invención en combinación con uno o más fármacos anteriores, la presente invención incluye cualquier forma de dosificación de administración simultánea, como preparación simple o preparaciones independientes, por medio de la misma o diferente vía de administración, y la administración a distintos intervalos de dosificación como preparaciones independientes, por medio de la misma o diferente vía de administración. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y el fármaco (o fármacos) anterior incluye ambas formas de dosificación, como preparación simple y preparaciones independientes, para su combinación como se ha mencionado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden obtener más efectos ventajosos que efectos aditivos en la prevención o tratamiento de las enfermedades anteriores, cuando se usan adecuadamente en combinación con uno o más de fármacos anteriores. Además, la dosis de administración puede disminuirse en comparación con la administración de cualquier fármaco en solitario o los efectos adversos de los fármacos co-administrados pueden evitarse o disminuirse.

A continuación se ilustran compuestos concretos como los fármacos usados para su combinación y enfermedades preferibles a tratar. Sin embargo, la presente invención no se limita a ellos y, por ejemplo, los compuestos concretos incluyen sus compuestos libres y sus sales farmacéuticamente aceptables u otras.

Como potenciadores de la sensibilidad a la insulina, se ilustran agonistas de los receptores γ activados por proliferadores de peroxisomas tales como troglitazona, clorhidrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, darglitazona sódica, GI-262570, isaglitazona, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazona, en glitazona sódica y NIP-221, agonistas de los receptores α activados por proliferadores de peroxisomas tales como el GW-9578 y BM-170744, agonistas de receptores α/γ activados por proliferadores de peroxisomas tales como el GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 y DRF-MDX8, agonistas del receptor de retinoides X tales como el ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 y bexaroteno; y otros potenciadores de la sensibilidad a la insulina tales como reglixano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901; CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020 y GW-501516. Los potenciadores de la sensibilidad a la insulina se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas, obesidad, hipersulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, trastorno del metabolismo de los lípidos o aterosclerosis y más preferentemente para la diabetes, tolerancia a la glucosa alterada o hipersulinemia debido a que mejoran la alteración de la transducción de señales de la insulina en tejidos periféricos y potencian la captación de glucosa en los tejidos a partir de la sangre, conduciendo a disminuir el nivel de glucosa en sangre.

Como inhibidores de la absorción de glucosa, por ejemplo, se ilustran los inhibidores de las α -glucosidasas tales como acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglitalo, MDL-25,637, camigliosa y MDL-73,945, inhibidores de α -amilasas tal es como AZ M-127 e inhibidores de SGLT 1. Los inhibidores de la absorción de glucosa se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia a glucosa alterada, complicaciones diabéticas, obesidad o hiperinsulinemia y más preferentemente para la tolerancia a glucosa alterada debido a que inhiben la digestión enzimática gastrointestinal de hidratos de carbono contenidos en los alimentos e inhiben o retrasan la absorción de glucosa dentro del cuerpo.

Como biguanidas, se ilustran, por ejemplo, la fenformina, el clorhidrato de buformina o el clorhidrato de metformina. Las biguanidas se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia a glucosa alterada, complicaciones diabéticas o hiperinsulinemia, y más preferentemente para diabetes, tolerancia a glucosa alterada o hiperinsulinemia debido a que reducen el nivel de glucosa en sangre mediante efectos inhibitorios en la gluconeogénesis hepática, acelerando los efectos en la glucólisis anaeróbica en tejidos o mejorando los efectos en la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos.

Como potenciadores de la secreción de insulina, se ilustran, por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramide, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glixoxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glicimidina sódica, glicipinamida, fenbutamida, tolclclamida, glicimepirida, nateglinida, metiglinida cálcica hidrato o repaglinida. Los potenciadores de secreción de insulina se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia a glucosa alterada o complicaciones diabéticas y más preferentemente para diabetes o tolerancia a glucosa alterada debido a que reducen el nivel de glucosa en sangre actuando en las células β pancreáticas y potenciando la secreción de insulina.

Como inhibidores de SGLT 2, se ilustran T-1095 y los compuestos descritos en las Publicaciones de Patente Japonesa N° Heil 0-237089 y 20 01-288178, y en las Publicaciones Internacionales N° WO01/16147, WO01/27128 WO01/68660, WO01/74834, WO01/74835, WO02/28872, WO02/36602, WO02/44192, WO02/053573, WO02/064606, WO02/068439, WO02/068440 o similar. Los inhibidores de SGLT2 se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia a glucosa alterada, complicaciones diabéticas, obesidad o hiperinsulinemia y más preferentemente para la diabetes, tolerancia a glucosa alterada, obesidad e hiperinsulinemia debido a que reducen el nivel de glucosa en sangre inhibiendo la reabsorción de la glucosa en los túbulos renales proximales.

Como insulina o análogos de insulina se ilustran, por ejemplo, la insulina humana, la insulina derivada de animales o análogos de insulina derivados de seres humanos o de animales. Estas preparaciones se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia a glucosa alterada o complicaciones diabéticas y más preferentemente para la diabetes o tolerancia a glucosa alterada.

Como antagonistas de los receptores de glucagón, se ilustran, por ejemplo, BAY-27-9955 o NNC-92-1687; como estimulantes del receptor quinasa de la insulina, se ilustran por ejemplo, el TER-17411, L-783281 o KRX-613, como inhibidores de la triptidilpeptidasa II se ilustran, por ejemplo, el UCL-1397; como inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV, se ilustran el NVP-DPP728A, TSL-225 o P-32/98; como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B, se ilustran, por ejemplo, el PTP-112, OC-86839 o PNU-177496; como inhibidores de la glucógeno fosforilasa se ilustran, por ejemplo, el NN-4201 o CP-36826; como inhibidores de la fructosa bisfosfatasa, se ilustran, por ejemplo, el R-132917; como inhibidores de la piruvato deshidrogenasa se ilustran, por ejemplo, el AZD-7545; como inhibidores de la gluconeogénesis hepática se ilustran, por ejemplo, el FR 225659; como análogos del péptido 1 similar al glucagón se ilustran, por ejemplo, exendin-4 o CJC-1131; como agonistas del péptido 1 similar a glucagón se ilustran, por ejemplo, el AZM-134 o LY-315902; como amilina o análogos de la amilina o agonistas de la amilina, se ilustran, por ejemplo, el acetato de pramlintida. Estos fármacos, los inhibidores de la glucosa 6 fosfato, el D-quinoinositol, los inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 y el péptido 1 similar al glucagón se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia a glucosa alterada, complicaciones diabéticas o hiperinsulinemia y más preferentemente para la diabetes o tolerancia a glucosa alterada.

Como inhibidores de la aldosa reductasa, se ilustran, por ejemplo, el gamolenato de ascorbilo, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, methosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811 o lindolrestat. Los inhibidores de la aldosa reductasa se usan preferentemente para complicaciones diabéticas debido a que inhiben la aldosa reductasa y reducen la excesiva acumulación intracelular de sorbitol en la retina acelerada de l poliol, los cuales es tén e n c ontinuo esta do hiper glucémico en l os teji dos en l as co mplicaciones diabéticas.

Como inhibidores de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, se ilustran, por ejemplo, la piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711 o el clorhidrato de pimagedina. Los inhibidores de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada se usan, preferentemente, para las complicaciones diabéticas debido a que inhiben la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, los cuales se aceleran en el estado de hiperglucemia continua en la diabetes y declinar de la lesión celular.

Como inhibidores de la proteína quinasa C se ilustran, por ejemplo, el LY-333531 o la midostaurina. Los inhibidores

de la proteína quinasa C se usan, preferentemente, para las complicaciones diabéticas debido a que inhiben la actividad de la proteína quinasa C, la cual se acelera en un estado hiperglucémico continuo en la diabetes.

Como antagonistas de los receptores del ácido γ -aminobutírico, se ilustran, por ejemplo, el topiramato; como agonistas de los canales de sodio, se ilustran, por ejemplo, el clorhidrato de mexiletina o la oxcarbazepina; como inhibidores del factor de transcripción NF- κ B, se ilustran, por ejemplo, el delxipotam; como inhibidores de la peroxidación de los lípidos, se ilustran, por ejemplo, el mesilato de tirilazad; como inhibidores de la dipeptidasa ácida asociada a la α -N-acetilación, se ilustran, por ejemplo el GPI-5693; y como derivados de carnitina se ilustran, por ejemplo, la carnitina, clorhidrato de levacecarnina, cloruro de levocarnitina, levocarnitina o ST-261. Estos fármacos, el factor de crecimiento semejante a la insulina, el factor de crecimiento plaquetario, los análogos del factor de crecimiento plaquetario, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, la uridina, la 5-hidroxi-1-metil-hidantoína, el EGB-761, el bimoctamol, la su lodexida y el LY-128 se usan, preferentemente, para las complicaciones diabéticas.

Como inhibidores de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa se ilustran, por ejemplo, la cerivastatina sódica, pravastatina sódica, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sódica, atorvastatina cálcica hidrato, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatina cálcica, rosuvastatina cálcica, colestolona, dalvastatina, acitemato, mevastatina, crilvastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089 o bervastatina. Los inhibidores de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa se usan, preferentemente, para la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos o aterosclerosis y más preferentemente para la hiperlipidemia, hipercolesterolemia o aterosclerosis ya que reducen el nivel de colesterol en sangre, inhibiendo la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa.

Como derivados del ácido fíbrico, se ilustran, por ejemplo, el bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato de aluminio, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirfibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato o AHL-157. Los derivados del ácido fíbrico se usan, preferentemente, para la hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, aterosclerosis y más preferentemente para la hiperlipidemia, hipertrigliceridemia o aterosclerosis ya que al activar la lipasa lipoproteica hepática y potenciar la oxidación de los ácidos grasos conducen a reducir el nivel de triglicéridos en sangre.

Como agonistas de los receptores adrenérgicos β_3 , se ilustran, por ejemplo, el BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 o YM178. Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_3 se usan preferentemente para la obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno del metabolismo de los lípidos y más preferentemente para la obesidad o hiperinsulinemia debido a que estimulan el receptor adrenérgico β_3 en el tejido adiposo y potencian la oxidación de los ácidos grasos, conduciendo a la inducción de gasto energético.

Como inhibidores de acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa, se ilustran, por ejemplo, el NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C8-434, avasimibe, CI-976, RP-64477, F-1394, eldacicimibe, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibide, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 o eflucimibe. Los inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa se usan, preferentemente, para la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o el trastorno del metabolismo de los lípidos y más preferentemente para la hiperlipidemia o hipercolesterolemia debido a que reducen el nivel de colesterol en sangre, inhibiendo la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa.

Como agonistas de los receptores de la hormona tiroidea se ilustran, por ejemplo, la liotironina sódica, levotiroxina sódica o KB-2611; como inhibidores de la absorción de colesterol, se ilustran, por ejemplo, el ezetimibe o SCH-48461; como inhibidores de la lipasa, se ilustran, por ejemplo, el orlistat, ATL-962, AZM-131 o RED-103004; como inhibidores de la carnitina palmiotiltransferasa, se ilustran, por ejemplo, el etomoxir; como inhibidores de la escualeno sintasa, se ilustran, por ejemplo, el SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393 o ER-27856; como derivados del ácido nicotínico, se ilustran, por ejemplo, el ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritol, acipimox o nicorandil; como sequestrantes de ácidos biliares, se ilustran, por ejemplo, la colestiramina, colestilán, clorhidrato de colessevelam o GT-102-279; como inhibidores del cotransportador sodio/ácidos biliares, se ilustran, por ejemplo, el 264W94, S-8921 o SD-5613; y como inhibidores de la proteína de transferencia de colesterol, se ilustran, por ejemplo, el PNU-107368E, SC-795, JT-T-705 o CP-529414. Estos fármacos, el probucol, los inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, los inhibidores de la lipoxigenasa y los potenciadores de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, se usan, preferentemente, para la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y el trastorno de metabolismo de los lípidos.

Como supresores del apetito, se ilustran los inhibidores de la recaptación de monoamina, inhibidores de la recaptación de serotonina, estimulantes de la liberación de serotonina, agonistas de serotonina (especialmente los agonistas 5HT_{2c}), inhibidores de la recaptación de noradrenalina, estimulantes de la liberación de noradrenalina, agonistas de los receptores adrenérgicos α_1 , agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , agonistas de la dopamina, antagonistas de los receptores de cannabinoides, antagonistas de los receptores del ácido γ -aminobutírico, agonistas H₃ de la histamina, L-histidina, leptina, análogos de la leptina, agonistas de los receptores de la leptina, agonistas de los receptores de melanocortina (especialmente, los agonistas MC3-R y agonistas MC4-R), hormona estimuladora de melanocitos α , transcritor regulado por cocaína y anfetamina, proteína mahogany, agonistas de la enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, bombesina, agonistas de la colecistoquinina (especialmente los agonistas CCK-A), hormona liberadora de corticotropina, análogos de la hormona liberadora de corticotropina, agonistas de la hormona liberadora de corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de somatostatina, agonistas de los receptores de somatostatina, péptido activador de la adenilato ciclasa de pituitaria, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, hormona liberadora de tirotrina, neurtensina, sauvagina, antagonistas del neuropéptido Y, antagonistas de péptidos opiáceos, antagonistas de la galanina, antagonistas de la hormona concentradora de melonina, inhibidores de la proteína relacionada con agouti y antagonistas del receptor de orexina. Concretamente, como inhibidores de la recaptación de monoamina, se ilustra, por ejemplo, el mazindol; como inhibidores de la recaptación de serotonina se ilustran, por ejemplo, el clorhidrato de dexfenfluramina, fenfluramina, clorhidrato de sibutramina, maleato de fluvoxamina o clorhidrato de sertralina; como agonistas de serotonina se ilustran, por ejemplo, el inotriptán o (+)-norfenfluramina; como inhibidores de la recaptación de noradrenalina se ilustran, por ejemplo, el bupropión o GW-320659; como estimulantes de la liberación de noradrenalina se ilustran, por ejemplo, el rolipram o YM-992; como agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 se ilustran, por ejemplo, la anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, fenilpropranolamina o clobenzorex; como agonistas de la dopamina se ilustran, por ejemplo, el ER-230, doperxina o mesilato de bromocriptina; como agonistas de los receptores de cannabinoides se ilustran, por ejemplo, el rimonabant; como agonistas de los receptores del ácido γ -aminobutírico se ilustran, por ejemplo, el topiramato; como antagonistas H₃ de la histamina se ilustran, por ejemplo, el GT-2294; como agonistas de la leptina, de análogos de la leptina o de los receptores de la leptina se ilustra, por ejemplo, el LY-355101; como agonistas de colecistoquinina (especialmente los agonistas de CCK-A), se ilustran, por ejemplo, el SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, G1-181771, GW-7854 o A-71378; y como antagonistas del neuropéptido Y se ilustran, por ejemplo, el SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01 o J-115814. Los supresores del apetito se usan, preferentemente, para la diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia o gota y más preferentemente, para la obesidad debido a que estimulan o inhiben las actividades de las monoaminas intracerebrales o péptidos bioactivos en el sistema regulador central del apetito y suprimen el apetito, conduciendo a la reducción de la ingesta energética.

Como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ilustran, por ejemplo, el captopril, maleato de enalapril, lacesapril, clorhidrato de delapril, ramipril, lisinopril, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de benazepril, ceronapril monohidrato, cilazapril, fosinopril sodico, erbumina de perindopril, moexipril cálcico, clorhidrato de quinalapril, clorhidrato de espirapril, clorhidrato de temocapril,trandolapril, zofenopril cálcico, clorhidrato de moexipril o rentiapril. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se usan, preferentemente, para las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

Como inhibidores de la endopeptidasa neutra se ilustra, por ejemplo, el omapatrilat, MDL-10 0240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306 o ecadotril. Los inhibidores de la endopeptidasa neutra se usan, preferentemente, para las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

Como antagonistas de los receptores de la angiotensina II, se ilustran, por ejemplo, el candesartán cilexetil, candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, losartán potásico, mesilato de eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartán, tasosartán, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423 o BR-9701. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se usan, preferentemente, para las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

Como inhibidores de la enzima convertidora de la endotelina se ilustran, por ejemplo, el CGS-31447, CGS-35066 o SM-19712; como antagonistas de los receptores de endotelina se ilustran, el L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, T A-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxentan sodico, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosenan, tezosentan sodico, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031 A, AT Z-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentan o BMS-207940. Estos fármacos se usan, preferentemente, para las complicaciones diabéticas o la hipertensión, y más preferentemente, para la hipertensión.

Como agentes diuréticos, por ejemplo, se ilustran, la clortalidona, metolazona, ciclopirozidina, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benclorhidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, tolasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrona, canrenoato

potásico, espironolactona, triamtereno, amifilina, clorhidrato de cicletanina, LLU- α , PNU-80 873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31 260, lixivaptán o clorhidrato de conivaptán. Los fármacos diuréticos se usan, preferentemente, para las complicaciones diabéticas, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o edema y más preferentemente para la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o edema debido a que reducen la presión sanguínea o mejoran el edema aumentando la excreción urinaria.

Como antagonistas de calcio, se ilustran, por ejemplo, la amlodipina, clorhidrato de amlodipina, clorhidrato de nifedipina, clorhidrato de barnidipina, clorhidrato de benidipina, clorhidrato de manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, beclometasona, clorhidrato de amlodipina, pranidipina, clorhidrato de lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, clorhidrato de vatanidipina, lilemidipina, clorhidrato de diltiazem, maleato de diltiazem, clorhidrato de verapamil, clorhidrato de fasudil, S-verapamil, clorhidrato de bepridilo o clorhidrato de gallopamil; como agentes antihipertensivos vasodilatadores, se ilustran, por ejemplo, la indapamida, clorhidrato de indapamida, clorhidrato de hidralazina, clorhidrato de adalazina o bndralazina; como agentes bloqueadores del simpático, se ilustran, por ejemplo el clorhidrato de amosulalol, clorhidrato de terazosina, clorhidrato de bunazosina, clorhidrato de prazosina, mesilato de doxazosina, clorhidrato de propranolol, atenolol, tartrato de metoprolol, carvedilol, nifedipina, clorhidrato de celiprolol, nebivolol, clorhidrato de betaxolol, pindolol, clorhidrato de tertatolol, clorhidrato de bevantolol, maleato de timolol, clorhidrato de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, malonato de bopindolol, nifedipina, sulfato de penbutolol, clorhidrato de acetolol, clorhidrato de tilisolol, nadolol, urapidil o indoramina; como agentes antihipertensivos de acción central, se ilustra, por ejemplo, la reserpina; y como agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , se ilustran, por ejemplo, el clorhidrato de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, clorhidrato de guanfacina, moxonidina, lofexidina, clorhidrato de talipexol. Estos fármacos se usan preferentemente para la hipertensión.

Como agentes antiplaquetarios, se ilustran, por ejemplo, el clorhidrato de ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentanoato de etilo, clorhidrato de sarpogrelato, diclorhidrato de diltiazem, trapidil, beraprost sódico o aspirina. Los agentes antiplaquetarios se usan preferentemente para la aterosclerosis o insuficiencia cardíaca congestiva.

Como inhibidores de la síntesis de ácido úrico, se ilustra, por ejemplo, el alopurinol u oxipurinol; como agentes uricosúricos, se ilustran, por ejemplo, la benzbromarona o el probenecid; y como alcalinizadores urinarios, se ilustran, por ejemplo, el bicarbonato sódico, citrato potásico o citrato sódico. Estos fármacos se usan preferentemente para la hiperuricemia o la gota.

En el caso de usar en combinación con otros fármacos, por ejemplo, en el uso para complicaciones diabéticas, se prefiere la combinación con al menos un fármaco del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidilpeptidasa II, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, el péptido 1 similar al glucagón, un análogo de péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidación de los lípidos, un inhibidor de la dipeptidasa ácida asociada a la α -N-acetilación, factor de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento plaquetario, un análogo del factor de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimecromol, sulodexide, Y-128, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de la endotelina, un antagonista de los receptores de endotelina y un agente diurético; y es más preferible la combinación con al menos un fármaco del grupo que consiste en un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra y un antagonista de los receptores de la angiotensina II. De manera similar, en el uso para la diabetes, se prefiere la combinación con al menos un fármaco del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, inhibidores de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidilpeptidasa II, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, el péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de amilina, un agonista de los receptores adrenérgicos β_3 y un supresor del apetito; y es más preferible la combinación con al menos un fármaco que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, inhibidores de SGLT 2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los

receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidilpeptidasa II, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor hepático, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de amilina y un agonista de amilina; y es más preferible la combinación con al menos un fármaco del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2 y una insulina o análogo de insulina. Además, en el uso para la obesidad, se prefiere la combinación con al menos un fármaco del grupo que consiste en un potenciador de sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidilpeptidasa II, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, el péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista de los receptores adrenérgicos β_3 y un supresor del apetito; y es más preferible la combinación con al menos un fármaco del grupo que consiste en un inhibidor de SGLT2, un agonista de los receptores adrenérgicos β_3 y un supresor del apetito.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, pueden usarse diversas formas de dosificación dependiendo de sus usos. Como ejemplos de las formas de dosificación, se ilustran, los polvos, gránulos, gránulos finos, polvos para la reconstitución, comprimidos, cápsulas, dosificaciones tópicas (por ejemplo, preparaciones de absorción trans dérmica), inyecciones, supositorios o soluciones, que se administran por vía oral o por vía parenteral. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir formulaciones de liberación sostenida y preparaciones con revestimiento entérico.

Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse opcionalmente mezclando, diluyendo, disolviendo y después recubriendo usando un aditivo farmacéutico apropiado tal como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, excipientes de isotonicidad, antisépticos, agentes humectantes, emulsificantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, ayudantes de disolución, agentes aumentadores de la viscosidad, agentes gelificantes, agentes de endurecimiento, absorbentes, agentes de viscosidad, agentes que aportan el asticidad, plastificantes, agentes de revestimiento, agentes de liberación sostenida, anti oxidantes, agentes lumínicos-protectores, agentes antiestáticos, fragancias, agentes edulcorantes, sapóforos, agentes colorantes o litinativos y formulando la mezcla de acuerdo con métodos convencionales. En el caso de usar el compuesto de la presente invención en combinación con otro fármaco (o fármacos), estos pueden prepararse formulando cada principio activo conjunta o individualmente.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, la dosis de un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior, o una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable como principio activo, se decide convenientemente dependiendo de la edad, sexo, peso corporal y grado de síntomas y tratamiento de cada paciente, la cual está aproximadamente dentro del intervalo de 0,1 a 1000 mg por día para un humano adulto en el caso de administración oral y aproximadamente dentro del intervalo de 0,1 a 300 mg por día para un humano adulto en el caso de administración parenteral y la dosis diaria puede dividirse en una a varias dosis al día y administrarse convenientemente. También, en el caso de usar el compuesto de la presente invención en combinación con otro (u otros) fármaco, la dosis del compuesto de la presente invención puede disminuirse, dependiendo de la dosis del otro (u otros) fármaco.

50 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra el modelo de distribución de la expresión del gen SMINT en órganos humanos. El eje vertical indica el número de copias de ADNc/ng y el eje horizontal indica el nombre del órgano humano.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la especificidad del sustrato del SMINT humano. El eje vertical indica la actividad de captación del metil- α -D-glucopiranosido (α -MG) (%) y el eje horizontal indica la concentración (mol/l). En el gráfico, un triángulo blanco representa glucosa, un círculo blanco representa fructosa, un círculo negro representa galactosa, un cuadrado blanco representa manosa y un rombo en negro representa 1,5-anhidroglucitol.

60 Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de referencia 1

3-Hidroxi-1-isopropilpirazol-4-carboxilato de etilo

5 A una solución de metóxido sódico (23 g) en etanol (150 ml) se le añadieron malonato de dietil etoximetileno (32,7 g) e isopropil hidrazina (11,2 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas y se agitó a 100 °C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico a 2 mol/l (300 ml). Después diluir la mezcla con salmuera, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar 10,5 g de compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:
1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,48 (6H, d, J = 6,7 Hz), 4,20-4,40 (3H, m), 7,60 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 2

15 5-Bromo-3-hidroxi-1-isopropilpirazol-4-carboxilato de etilo
Se disolvió 3-hidroxi-1-isopropilpirazol-4-carboxilato de etilo (10,5 g) en diclorometano (100 ml) y a la solución agitada se le añadió N-bromosuccinimida (14,1 g) en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por
20 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar 5,9 g del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:
1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,44 (6H, d, J = 6,6 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,60-4,80 (1H, m), 8,34 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 3

3-Benciloxi-5-bromo-1-isopropilpirazol-4-carboxilato de etilo

30 Se suspendieron 5-bromo-3-hidroxi-1-isopropilpirazol-4-carboxilato de etilo (5,8 g) y carbonato potásico (3,5 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y a la suspensión agitada se le añadió bromuro de bencilo (2,76 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico a 1 mol/l (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por
35 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar 7,7 g del compuesto del título.
¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:
1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (6H, d, J = 6,6 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,60-4,80 (1H, m), 5,32 (2H, s), 7,20-7,60 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 4

Ácido 3-benciloxi-5-bromo-1-isopropilpirazol-4-carboxílico

45 Se suspendió 3-benciloxi-5-bromo-1-isopropilpirazol-4-carboxilato de etilo (7,7 g) en 1,4-dioxano (19 ml) y se añadió solución acuosa al 20% de hidróxido sódico (19 ml) a la suspensión. La mezcla se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después de que se enfriara la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico a 2 mol/l (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 4,6 g del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:
50 1,43 (6H, d, J = 6,7 Hz), 4,60-4,85 (1H, m), 5,34 (2H, s), 7,20-7,65 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 5

3-Benciloxi-5-bromo-4-hidroximetil-1-isopropil-1H-pirazol

55 Se disolvió ácido 3-benciloxi-5-bromo-1-isopropilpirazol-4-carboxílico (4,6 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y a la solución agitada se le añadió gota a gota una solución 1 M de complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (21 ml), en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de
60 reacción se enfrió con un baño de hielo y a la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 50 ml de agua. Después, se añadió gota a gota ácido clorhídrico a 1 mol/l (20 ml) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar 3,0 g del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,41 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,51 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,43 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,50-4,68 (1H, m), 5,25 (2H, s), 7,20-7,60 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 6

5

3-Benciloxi-5-bromo-4-formil-1-isopropil-1H-pirazol

Se disolvió 3-benciloxi-5-bromo-4-hidroximetil-1-isopropil-1H-pirazol (3,0 g) en diclorometano (30 ml) y se añadió dióxido de manganeso (4 g) a la solución agitada, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2,7 g del compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,44 (6H, d, J = 6,7 Hz), 4,55-4,75 (1H, m), 5,34 (2H, s), 7,20-7,60 (5H, m), 9,75 (1H, s)

15 Ejemplo de Referencia 7

3-Benciloxi-5-bromo-4-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-1-isopropil-1H-pirazol

Se disolvió 3-benciloxi-5-bromo-4-formil-1-isopropil-1H-pirazol (0,7 g) en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución agitada se le añadió una solución de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 ml/l, 4,3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una pequeña cantidad de una solución acuosa de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: tetrahidrofurano) para dar 0,6 g del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,40 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,79 (3H, s), 4,45-4,65 (1H, m), 5,15-5,35 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,20-7,45 (7H, m)

Ejemplo de Referencia 8

30 3-Benciloxi-5-bromo-4-[hidroxil(2,4-dimetoxifenil)-metil]-1-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 7 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,39 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,05 (1H, d, J = 6,6 Hz), 3,76 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,45-4,65 (1H, m), 5,15-5,35 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 8,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15-7,45 (6H, m)

Ejemplo de Referencia 9

40 3-Benciloxi-5-bromo-1-isopropil-4-(4-metoxibenzoil)-1H-pirazol

Se disolvió 3-benciloxi-5-bromo-4-[hidroxil(4-metoxifenil)-metil]-1-isopropil-1H-pirazol (0,6 g) en diclorometano (10 ml). A la solución agitada se le añadió dióxido de manganeso (0,5 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de retirar el material insoluble por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,4 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,47 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,86 (3H, s), 4,60-4,80 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,40 (5H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Ejemplo de Referencia 10

50 3-Benciloxi-5-bromo-1-isopropil-4-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 9 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,45 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,61 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,65-4,85 (1H, m), 5,15 (2H, s), 6,33 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 8,6 Hz), 7,00-7,15 (2H, m), 7,18-7,30 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz)

Ejemplo de Referencia 11

60 3-Benciloxi-1-isopropil-4-(4-metoxibenzoil)-5-fenoxi-1H-pirazol

Se suspendieron 3-benciloxi-5-bromo-1-isopropil-4-(4-metoxibenzoil)-1H-pirazol (43 mg), fenol (14 mg) y carbonato potásico (21 mg) en *N,N*-dimetilacetamida (5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico a la

mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con un hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera. Después de secar la solución sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (24 mg). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5 1,42 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,82 (3H, s), 4,40-4,55 (1H, m), 5,31 (2H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,99 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,10-7,45 (7H, m), 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 12

10 3-Benciloxi-4-(2,4-dimetoxibenzoil)-1-isopropil-5-(4-metoxifenoxi)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 11 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

15 1,40 (6H, d, J = 6,5 Hz), 3,58 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,35-4,55 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,37 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 8,5 Hz), 6,66-6,85 (4H, m), 7,10-7,38 (6H, m)

Ejemplo de Referencia 13

20 3-Benciloxi-4-(2,4-dimetoxibenzoil)-1-isopropil-5-piperidin-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 11 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

25 1,40 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,45-1,75 (6H, m), 2,95-3,25 (4H, m), 3,64 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,65-4,88 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 8,4 Hz), 6,85-7,00 (2H, m), 7,10-7,30 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 14

30 3-Benciloxi-4-(2,4-dimetoxibenzoil)-1-isopropil-5-pirazolil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 11 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

35 1,42 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,62 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,20-4,45 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,26 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 2,5 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz), 7,10-7,30 (5H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,5 Hz)

Ejemplo de Referencia 15

40 1-Isopropil-4-(4-metoxibencil)-5-fenoxi-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se suspendió borohidruro sódico (10 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y a la suspensión agitada se le añadió gota a gota una solución de 3-benciloxi-1-isopropil-4-(4-metoxibenzoil)-5-fenoxi-1H-pirazol (24 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió gota a gota 1 ml de una solución acuosa al 10% de ácido cítrico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con un hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera. Después de secar la solución sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en etanol (5 ml). A la solución agitada se le añadió polvo de paladio carbónico al 10% en refrigeración con hielo y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. El material insoluble se retiró por filtración y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (10 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm:

50 1,35 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,42 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,20-4,40 (1H, m), 6,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,5 Hz); 7,15-7,40 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 16

55 1-Isopropil-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-(4-metoxifenoxi)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 15 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

60 1,31 (6H, d, J = 7,0 Hz), 3,39 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,15-4,35 (1H, m), 6,30 (1H, dd, J = 2,6 Hz, 8,1 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,70-6,90 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 17

65 1-Isopropil-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-piperidin-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 15 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,26 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,30-1,90 (6H, m), 2,88-3,10 (4H, m), 3,63 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,15-4,40 (1H, m), 6,40 (1H, dd, J = 2,6 Hz, 8,4 Hz), 6,44 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 18

1-Isopropil-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-pirazolil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 15 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,35 (6H, d, J = 6,5 Hz), 3,47 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,90-4,10 (1H, m), 6,39 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,5 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,443 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 2,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,7 Hz)

Ejemplo 1

1-Isopropil-4-(4-metoxibencil)-5-fenoxi-3-((β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una suspensión de 1-isopropil-4-(4-metoxibencil)-5-fenoxi-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (10 mg), acetobromo-α-D-glucosa (40 mg) y cloruro de bencil(n-tributil)amonio (30 mg) en diclorometano (3 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 mol/l, 0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: tetrahidrofurano).

El 1-isopropil-4-(4-metoxibencil)-5-fenoxi-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol obtenido se purificó y se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió metóxido sódico (solución en metanol al 28%, 0,2 ml) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELLPAC C18 UG80, 5 μm, 20 x 50mm, caudal 30 ml/min, gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar 10 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,15-1,45 (6H, m), 3,10-3,60 (6H, m), 3,63-3,77 (4H, m), 3,85 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 12,0 Hz), 4,23-4,45 (1H, m), 5,25 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,25 (2H, dd, J = 7,5 Hz, 8,8 Hz)

Ejemplo 2

1-Isopropil-4-(2,4-dimetoxifenilmetil)-5-(4-metoxi-feniloxi)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,25-1,40 (6H, m), 3,25-3,50 (6H, m), 3,60 (3H, s), 3,69 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 12,2 Hz), 3,715 (3H, s), 3,723 (3H, s), 3,83 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 12,2 Hz), 4,25-4,45 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,25-6,35 (2H, m), 6,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,73 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 6,9 Hz)

Ejemplo 3

1-Isopropil-4-(2,4-dimetoxifenilmetil)-5-piperidin-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,34 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,38-1,63 (6H, m), 2,70-2,90 (4H, m), 3,10-3,45 (4H, m), 3,64 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 12,0 Hz), 3,71 (2H, s), 3,72-3,79 (4H, m), 3,84 (3H, s), 4,60-4,80 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 8,6 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,6 Hz)

Ejemplo 4

1-Isopropil-4-(2,4-dimetoxifenilmetil)-5-(1H-pirazol-1-il)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando un material de partida correspondiente. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,32 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,20-3,50 (4H, m), 3,55 (2H, s), 3,65 (3H, s), 3,69 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 12,1 Hz), 3,72 (3H, s), 3,82 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 12,1 Hz), 3,90-4,03 (1H, m), 5,27 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 8,5 Hz), 6,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 1,9 Hz, 2,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H,

d, J = 2,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz)

Ejemplo de ensayo 1

5 Modelo de distribución de la expresión del gen SMINT en órganos humanos

1) síntesis de ADNc

Procedente de Sawady Technology se obtuvo el ARN total (ARNt) de hígado, colon, testículo, páncreas, pulmón, intestino delgado, estómago, placenta y músculo esquelético humano y procedente de CLONTECH se adquirió el ARNt de tráquea, cerebro, riñón y corazón. Las concentraciones de estos ARNt se determinaron usando el reactivo y el kit de cuantificación de ARN RiboGreen (Molecular Probes) y después el ARNt continuó con la síntesis del ADNc (es decir, reacción de transcripción inversa). La mezcla de reacción a un volumen de 16,5 µl, que incluía 1,5 µg de ARNt y 1,5 µl de hexámero aleatorizado 500 ng/µl (Invitrogen), se incubó a 70 °C durante 5 minutos, después se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de la incubación, a la mezcla de reacción anterior se le añadieron 13,5 µl de otra mezcla de reacción que contenía 6 µl de tampón de 1ª cadena de BRL (Invitrogen) 5x, 3,25 µl de agua destilada (Nippon Gene), 1,5 µl de mezcla de dNTP 10 mM (Invitrogen), 0,75 µl de inhibidor de RNasa (Invitrogen) y 2 µl de SuperScript II (Invitrogen). Simultáneamente, con la mezcla de reacción anterior se mezcló, de manera similar, otra mezcla de reacción a la que se había añadido 2 µl de agua destilada (Nippon Gene) en lugar de la misma volumen de SuperScript II (Invitrogen). Las mezclas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos seguidos de reacción a 42 °C durante 1 hora. Después de la reacción, estas mezclas se incubaron a 95 °C durante 10 minutos para inactivar el SuperScript II (Invitrogen) e inmediatamente después se dejó sobre hielo. Después, a las mezclas se añadieron 1,5 µl de RNasa H y la mezcla se incubó a 37 °C durante 30 minutos. Después de las reacciones, a las mezclas se añadieron 170 µl de agua destilada. El ADNc sintetizado se extrajo con 200 µl de fenol: cloroformo: isoamilalcohol = 25: 24: 1 (Invitrogen) y se extrajo de nuevo con 200 µl de cloroformo: isoamilalcohol = 24:1. Después de precipitación con etanol, el ADNc se diluyó en 100 µl de agua destilada (Nippon Gene).

2) Determinación de la expresión del gen SMINT por PCR cuantitativa en tiempo real

Para la PCR cuantitativa en tiempo real, se usó, como cebador directo: 5'-TGT CAC AGT CCC CAA C AC CA-3' y como cebador inverso: 5'-CCG AAG CAT GTG GAA AGC A-3' y como sonda 5'-TGT CAC CTC CCA CGG CCC G-3'. La sonda se marcó en su extremo 5' con colorante fluorescente FAM y su extremo 3' con colorante fluorescente TAMRA. Se prepararon veinticinco µl de mezcla de reacción con 2,5 ng de ADNc preparado como se ha descrito anteriormente, 1x de mezcla maestra Taqman Universal (Applied Biosystems), 500 nM de cada uno de los cebadores directo e inverso y 200 nM de la sonda. Las condiciones de la PCR fueron las siguientes: 1 ciclo a 50 °C durante 2 minutos, 1 ciclo a 95 °C durante 10 minutos y 4 ciclos a 95 °C durante 15 segundos y a 60 °C durante 1 minuto. El nivel de expresión del gen se detectó por el Sistema de Detección de Secuencia GeneAmp5700 (Applied Biosystems) en tubos de reacción compuestos por una placa de reacción de 96 pocillos MicroAmp optical (Applied Biosystems) y de cierre MicroAmp optical (Applied Biosystems). Las señales de fluorescencia se detectaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Christian A. Heid, et al., in "Genome Research", 1996, Vol.6, págs. 986-994). Para trazar una curva convencional para el análisis de expresión, se usó ADN plasmídico diluido en serie 10 veces ($3,5 \times 10^6$, $3,5 \times 10^5$, $3,5 \times 10^4$, $3,5 \times 10^3$, $3,5 \times 10^2$ y $3,5 \times 10^0$ moléculas/pocillo, extraído de *Escherichia coli*/células hospedadoras SMINT2010324, que se describe en el Ejemplo de Ensayo 2).

Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 1. La Figura 1 indica que el gen SMINT humano se expresa a altos niveles en el intestino delgado y en el riñón. Por lo tanto, el SMINT humano desempeña funciones importantes en la absorción de azúcar en intestino delgado y en la reabsorción de azúcar y/o captación de azúcar en las células renales.

Ejemplo de ensayo 2

Ensayo de confirmación para determinar la especificidad del sustrato del SMINT humano

1) Preparación de células que expresan transitoriamente el SMINT humano

El plásmido SMINT/pME18S-FL (nombre de la bacteria: *Escherichia coli*/SMINT2010324) portador del SMINT humano, depositado el 12 de marzo del 2002 en el Depósito de Microorganismos de Patentes en el Instituto Nacional de Tecnología y Evaluación, con el número de acceso: FERM P-18756, se transfirió a células COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) mediante el método de lipofección. Como reactivo de lipofección se usó el reactivo LIPOFECTAMINE PLUS (Invitrogen). Un día antes de la lipofección, las células COS-7 se suspendieron en medio D-MEM (Invitrogen) a 6×10^5 células por 1 ml y en cada pocillo de una placa de 96 pocillos se dispensaron 50 µl de las células suspendidas. La lipofección se realizó por los siguientes métodos. En cada pocillo, se diluyó 0,1 µg del plásmido con 10 µl de D-MEM, se añadieron 0,5 µl de reactivo PLUS, se mezclaron cuidadosamente y se dejaron de pie durante 15 minutos para preparar la Solución de Dilución con Plásmido. En cada pocillo, se diluyeron 0,5 µl de

reactivo LIPOFECTAMINE con 10 μ l de D-MEM para preparar la Solución de Dilución LIPOFECTAMINE. La Solución de Dilución con Plásmido se mezcló con el mismo volumen de Solución de Dilución LIPOFECTAMINE, se dejó de pipetear durante 15 minutos. Después de esto, a cada pocillo se añadieron 20 μ l de la mezcla del medio de cultivo celular y las células se cultivaron durante 5 horas a 37 °C con CO₂ al 5%. Después, a cada pocillo se añadieron 100 μ l de D-MEM que contenía suero bovino fetal al 16,7% (Sanko Jun-yaku). Después de 2 días de cultivo, las células se usaron para el ensayo de inhibición de la actividad de captación del metil- α -D-glucopiranosido.

2) Ensayo de inhibición de la actividad de captación de metil- α -D-glucopiranosido

Al Tampón de Captación que consistía en cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro magnésico 1 mM, ácido 2-[2-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM (pH 7,4), se añadió metil- α -D-glucopiranosido (α -MG) compuesto por su forma no radiomarcada (Sigma) y su forma marcada con ¹⁴C (Amersham Biosciences) a 1 mM como concentración final. Para la medición de la captación basal, se preparó Tampón Basal mediante la adición de cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro sódico del Tampón de Captación. Para determinar la especificidad del sustrato entre los azúcares naturales, los azúcares naturales se disolvieron en agua destilada, se diluyeron con agua destilada en concentraciones apropiadas y se añadieron al Tampón de Captación para preparar el Tampón de Ensayo. El medio de cultivo se eliminó de las células con expresión de SMINT transitoria, se añadió Tampón de Pretratamiento (sin Tampón Basal α -MG) a las células a 200 μ l por pocillo y las células se incubaron a 37 °C durante 10 minutos. Después de repetir una vez la misma operación, se eliminó el Tampón de Pretratamiento, se añadió Tampón de Ensayo, Tampón de Captación o Tampón Basal a las células a 75 μ l por pocillo y las células se incubaron a 37 °C. Después de la incubación durante 1 hora, se eliminó el Tampón de Ensayo y las células se lavaron dos veces con 150 μ l de Tampón de lavado por pocillo (Tampón Basal que contenía α -MG no radiomarcado 10 mM). Los lisados celulares se prepararon por la adición de 75 μ l por pocillo de 0,2 mol/l de hidróxido de sodio a las células, y se transfirieron a PicoPlate (Packard). A los lisados celulares se añadieron 150 μ l por pocillo de MicroScint 40 (Packard), se mezcló bien y la radioactividad se midió en un contador de microcentelleo TOPCOUNT (Packard). La captación de α -MG por las células tratadas con cada concentración de los compuestos de ensayo se calculó como la actividad relativa con respecto al grupo control, que se estableció como la captación al 100% después de restar la captación basal. Mediante análisis de representación gráfica de tipo logit, se obtuvo una concentración de un compuesto de ensayo que inhibía la captación de α -MG al 50% (valor CI₅₀). Los resultados se muestran en la Figura 2. La Figura 2 indica que SMINT reconoce como sustratos el 1,5-anhidroglucitol, la fructosa y la manosa, además de la glucosa, pero no la galactosa. Por lo tanto, se sugirió que SMINT, expresado en el riñón y en otros tejidos, puede ser el transportador humano de 1,5-anhidroglucitol/fructosa/manosa.

35 Ejemplo de ensayo 3

Ensayo de confirmación para determinar la actividad inhibidora sobre SMINT humano

1) Preparación de células que expresaban transitoriamente el SMINT humano

Las células se prepararon de acuerdo con el método descrito en el apartado 1) del Ejemplo de ensayo 2.

2) Ensayo de inhibición de la actividad de captación de metil- α -D-glucopiranosido

Al Tampón de Captación que consistía en cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro magnésico 1 mM, ácido 2-[2-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM (pH 7,4), se añadió metil- α -D-glucopiranosido (α -MG) compuesto por su forma no radiomarcada (Sigma) y su forma marcada con ¹⁴C (Amersham Biosciences) a 1 mM como concentración final. Para la medición de la captación basal, se preparó Tampón Basal mediante la adición de cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro sódico del Tampón de Captación. Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido, se diluyeron con agua destilada en concentraciones apropiadas y se añadieron al Tampón de Captación para preparar el Tampón de Ensayo. El medio de cultivo se eliminó de las células con expresión transitoria de SMINT, se añadió Tampón de Pretratamiento (Tampón Basal sin α -MG) a las células a 200 μ l por pocillo y las células se incubaron a 37 °C durante 10 minutos. Después de repetir una vez la misma operación, se eliminó el Tampón de Pretratamiento, se añadió Tampón de Ensayo, Tampón de Captación o Tampón Basal a las células a 75 μ l por pocillo y las células se incubaron a 37 °C. Después de la incubación durante 1 hora, se eliminó el Tampón de Ensayo y las células se lavaron dos veces con 150 μ l de Tampón de lavado por pocillo (Tampón Basal que contenía α -MG no radiomarcado 10 mM). Los lisados celulares se prepararon por la adición de 75 μ l por pocillo de 0,2 mol/l de hidróxido de sodio a las células, y se transfirieron a PicoPlate (Packard). A los lisados celulares se añadieron 150 μ l por pocillo de MicroScint 40 (Packard), se mezcló bien y la radioactividad se midió en un contador de microcentelleo TOPCOUNT (Packard). La captación de α -MG por las células tratadas con cada concentración de los compuestos de ensayo se calculó como la actividad relativa con respecto al grupo control, que se estableció como la captación al 100% después de restar la captación basal. Mediante análisis de representación gráfica de tipo logit, se obtuvo una concentración de un compuesto de ensayo que inhibía la captación de α -MG al 50% (valor CI₅₀). Los resultados se muestran en la Tabla XX. Los compuestos de la invención mostraron una fuerte actividad inhibidora

sobre SMINT.

Tabla 1

| Compuestos de ensayo | Valor CI50 |
|----------------------|------------|
| Ejemplo 1 | 700 |
| Ejemplo 4 | 890 |

5 Ejemplo de ensayo 4

Ensayo de confirmación para determinar la actividad inhibidora sobre el SGLT1 humano

1) Clonación del SGLT1 humano y transferencia al vector de expresión

10 Por amplificación PCR se realizó la transcripción inversa del ARN total, procedente del intestino delgado humano (Ori Gene), a ADNc, usando oligo dT como cebador. Mediante el ADNc como molde, se amplificó por PCR la secuencia de bases que codificaban el SGLT1 humano descrita por Hediger, et al., (número de acceso: M24847, secuencia de la 1 a la 2005) y se insertó en el sitio de multiclonación del vector pcDNA3.1(-) (Invitrogen). La secuencia de bases del ADN insertado se emparejó por completo con la secuencia de bases descrita.

2) Preparación de células que expresaban transitoriamente el SGLT1 humano

20 El plásmido pcDNA3.1(-) descrito anteriormente que portaba la secuencia de ADN del SGLT1 humano se transfirió a células COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) mediante el método de lipofección. Como reactivo de lipofección se usó el reactivo LIPOFECTAMINE PLUS (Invitrogen). Un día antes de la lipofección, las células COS-7 se suspendieron en medio D-MEM (Invitrogen) a 6×10^5 células por 1 ml y en cada pocillo de una placa de 96 pocillos se dispensaron 50 μ l de las células suspendidas. La lipofección se realizó por los siguientes métodos. En cada pocillo, se diluyó 0,1 μ g del plásmido con 10 μ l de D-MEM, se añadieron 0,5 μ l de reactivo PLUS, se mezclaron cuidadosamente y se dejaron de pie durante 15 minutos para preparar la Solución de Dilución con Plásmido. En cada pocillo, se diluyeron 0,5 μ l de reactivo LIPOFECTAMINE con 10 μ l de D-MEM para preparar la Solución de Dilución LIPOFECTAMINE. La Solución de Dilución con Plásmido se mezcló con el mismo volumen de Solución de Dilución LIPOFECTAMINE, se dejó de pie durante 15 minutos. Después de esto, a cada pocillo se añadieron 20 μ l de la mezcla del medio de cultivo celular y las células se cultivaron durante 5 horas a 37 °C con CO₂ al 5%. Después, a cada pocillo se añadieron 100 μ l de D-MEM que contenía suero bovino fetal al 16,7% (Sanko Jun-yaku). Después de 2 días de cultivo, las células se usaron para el ensayo de inhibición de la actividad de captación de metil- α -D-glucopiranosido.

3) Ensayo de inhibición de la actividad de captación de metil- α -D-glucopiranosido

35 Al Tampón de Captación que consistía en cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro magnésico 1 mM, ácido 2-[2-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM (pH 7,4), se añadió metil- α -D-glucopiranosido (α -MG) compuesto por su forma no radiomarcada (Sigma) y su forma marcada con ¹⁴C (Amersham Biosciences) a 1 mM como concentración final. Para la medición de la captación basal, se preparó Tampón Basal mediante la adición de cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro sódico del Tampón de Captación. Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido, se diluyeron con agua destilada en concentraciones apropiadas y se añadieron al Tampón de Captación para preparar el Tampón de Ensayo. El medio de cultivo se eliminó de las células con expresión transitoria de SMINT, se añadió Tampón de Pretratamiento (Tampón Basal sin α -MG) a las células a 200 μ l por pocillo y las células se incubaron a 37 °C durante 10 minutos. Después de repetir una vez la misma operación, se eliminó el Tampón de Pretratamiento, se añadió Tampón de Ensayo, Tampón de Captación o Tampón Basal a las células a 75 μ l por pocillo y las células se incubaron a 37 °C. Después de la incubación durante 1 hora, se eliminó el Tampón de Ensayo y las células se lavaron dos veces con 150 μ l de Tampón de lavado por pocillo (Tampón Basal que contenía α -MG no radiomarcado 10 mM). Los lisados celulares se prepararon por la adición de 75 μ l por pocillo de 0,2 mol/l de hidróxido de sodio a las células, y se transfirieron a PicoPlate (Packard). A los lisados celulares se añadieron 150 μ l por pocillo de Micro Scint 40 (Packard), se mezcló bien y la radioactividad se midió en un contador de microcentelleo TOPCOUNT (Packard). La captación de α -MG por las células tratadas con cada concentración de los compuestos de ensayo se calculó como la actividad relativa con respecto al grupo control, que se estableció como la captación al 100% después de restar la captación basal. Mediante análisis de representación gráfica de tipo logit, se obtuvo una concentración de un compuesto de ensayo que inhibía la captación de α -MG al 50% (valor CI₅₀).

Ejemplo de ensayo 5

Ensayo de confirmación para determinar la actividad inhibidora del SGLT2 humano

60 1) Clonación del SGLT2 humano y transferencia al vector de expresión

Por amplificación PCR se realizó la transcripción inversa del ARN total, procedente del intestino delgado humano (Ori Gene), a ADNc, usando oligo dT como cebador. Mediante el ADNc como molde, se amplificó por PCR la secuencia de bases que codificaban el SGLT2 humano descrita por Wells et al., (número de acceso: M95 549, secuencia de la 2 a la 2039) y se insertó en el sitio de multiclonación del vector pcDNA3.1(-) (Invitrogen). La secuencia de bases del ADN insertado se emparejó por completo con la secuencia de bases descrita.

2) Preparación de células que expresaban transitoriamente el SGLT2 humano

El plásmido pcDNA3.1(-) descrito anteriormente que portaba la secuencia de ADN del SGLT2 humano se transfectó a células COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) mediante el método de lipofección. Como reactivo de lipofección se usó el reactivo LIPOFECTAMINE PLUS (Invitrogen). Un día antes de la lipofección, las células COS-7 se suspendieron en medio D-MEM (Invitrogen) a 6×10^5 células por 1 ml y en cada pocillo de una placa de 96 pocillos se dispensaron 50 μ l de las células suspendidas. La lipofección se realizó por los siguientes métodos. En cada pocillo, se diluyó 0,1 μ g del plásmido con 10 μ l de D-MEM, se añadieron 0,5 μ l de reactivo PLUS, se mezclaron cuidadosamente y se dejaron de pie durante 15 minutos para preparar la Solución de Dilución con Plásmido. En cada pocillo, se diluyeron 0,5 μ l de reactivo LIPOFECTAMINE con 10 μ l de D-MEM para preparar la Solución de Dilución LIPOFECTAMINE. La Solución de Dilución con Plásmido se mezcló con el mismo volumen de Solución de Dilución LIPOFECTAMINE, se dejó de pie durante 15 minutos. Después de esto, a cada pocillo se añadieron 20 μ l de la mezcla del medio de cultivo celular y las células se cultivaron durante 5 horas a 37 °C con CO₂ al 5%. Después, a cada pocillo se añadieron 100 μ l de D-MEM que contenía suero bovino fetal al 16,7% (Sanko Jun-yaku). Después de 2 días de cultivo, las células se usaron para el ensayo de inhibición de la actividad de captación de metil- α -D-glucopiranosido.

3) Ensayo de inhibición de la actividad de captación de metil- α -D-glucopiranosido

Al Tampón de Captación que consistía en cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro magnésico 1 mM, ácido 2-[2-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinil]-etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM (pH 7,4), se añadió metil- α -D-glucopiranosido (α -MG) compuesto por su forma no radiomarcada (Sigma) y su forma marcada con ¹⁴C (Amersham Biosciences) a 1 mM como concentración final. Para la medición de la captación basal, se preparó Tampón Basal mediante la adición de cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro sódico del Tampón de Captación. Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido, se diluyeron con agua destilada en concentraciones apropiadas y se añadieron al Tampón de Captación para preparar el Tampón de Ensayo. El medio de cultivo se eliminó de las células con expresión transitoria de SMINT, se añadió Tampón de Pretratamiento (Tampón Basal sin α -MG) a las células a 200 μ l por pocillo y las células se incubaron a 37 °C durante 10 minutos. Después de repetir una vez la misma operación, se eliminó el Tampón de Pretratamiento, se añadió Tampón de Ensayo, Tampón de Captación o Tampón Basal a las células a 75 μ l por pocillo y las células se incubaron a 37 °C. Después de la incubación durante 1 hora, se eliminó el Tampón de Ensayo y las células se lavaron dos veces con 150 μ l de Tampón de lavado por pocillo (Tampón Basal que contenía α -MG no radiomarcado 10 mM). Los lisados celulares se prepararon por la adición de 75 μ l por pocillo de 0,2 mol/l de hidróxido de sodio a las células, y se transfirieron a PicoPlate (Packard). A los lisados celulares se añadieron 150 μ l por pocillo de Micro Scint 40 (Packard), se mezcló bien y la radioactividad se midió en un contador de microcentelleo TOPCOUNT (Packard). La captación de α -MG por las células tratadas con cada concentración de los compuestos de ensayo se calculó como la actividad relativa con respecto al grupo control, que se estableció como la captación al 100% después de restar la captación basal. Mediante análisis de representación gráfica de tipo logit, se obtuvo una concentración de un compuesto de ensayo que inhibía la captación de α -MG al 50% (valor CI₅₀).

Aplicabilidad industrial

Los derivados de pirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, las sales y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, ejercen una actividad inhibitoria contra el SGLT 1 y pueden inhibir el aumento del nivel de glucosa en sangre inhibiendo la reabsorción o captación de glucosa, manosa y/o fructosa en las células del riñón o inhibiendo la absorción de azúcar en el intestino delgado. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar un agente para la prevención, inhibición de la progresión o tratamiento de una enfermedad asociada con el exceso de captación de al menos un tipo de hidratos de carbono seleccionados de glucosa, fructosa y manosa, tales como diabetes, hiperglucemia postprandial, tolerancia alterada a la glucosa o complicaciones diabéticas. Además, dado que los derivados de pirazol representados por las fórmulas generales (II) o (III) anteriores de la presente invención y las sales de los mismos son importantes como intermedios en la producción de derivados de pirazol representados por la fórmula general (I) anterior, los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención pueden prepararse fácilmente mediante tales compuestos.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
KIKUCHI, Norihiko
FUJIKURA, Hideki
TAZAWA, Shigeki
YAMATO, Tokuhsa
ISAJI, Masayuki
- 10 <120> DERIVADOS DE PIRAZOL. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y PRODUCTOS
INTERMEDIOS DE LOS MISMOS
- 15 <130> PCT-A0427-00
<150> JP 2003/175663
<151> 20-06-2003
<160> 5
<170> PatentIn version 3.1
- 20 <210> 1
<211> 3148
<212> ADN
<213> Homo sapiens
- <400> 1

aacagatgag caaggagctg gcagcaatgg ggcctggagc ttcaggggac ggggtcagga 60
 ctgagacagc tccacacata gcactggact ccagagttgg tctgcacgcc tacgacatca 120
 gcgtgggtgt catctacttt gcttctgca ttgctgtggg gatctggctg tccatccgtg 180
 caagtcgagg gaccatggc ggcattttcc tggccgggag gtccatgagc tggtgccaa 240
 ttggagcatc tctgatgtcc agcaatgtgg gcagtggtt gtctatcgcc ctggctggga 300
 caggggctgc cggaggcctt gccgtaggtg gcttcgagtg gaacgcaacc tggctgctcc 360
 tggcccttgg ctgggtcttc gtcctgtgt acatcgagc aggtgtggtc acaatgccgc 420
 agtatctgaa gaagcgattt gggggccaga ggatccaggt gtacatgtct gtcctgtctc 480
 tcatctctta catcttcacc aagatctcga ctgacatctt ctctggagcc ctcttcatcc 540
 agatggcatt gggctggaac ctgtacctct ccacagggat cctgctgggt gtgactgccg 600
 tctacacatc tgcagggtgg ctcattggcc tgatctacac agatgctctg cagacgggta 660
 tcatggtagg gggagccctg gtcctcatgt ttctgggctt tcaggacgtg ggtctgtacc 720
 caggcctgga gcagcggtag aggcaggcca tccctaattg cacagtccc aaccaccctt 780
 gtcacctccc acggcccgat gctttccaca tgcttcggga cctgtgagc ggggacatcc 840
 ctggccagg tctcattttc gggctcacag tgctggccac ctgggtgttg tgcacagacc 900
 aggtcattgt gcagcggctt ctctcggcca agagtctgtc tcatccaag gagggtccg 960
 tgcctggggg ctacctgaag atcctccca tttcttcat cgtcatgctt gcatgaca 1020
 gcggggccct gttccagac gaggtgggt gogtggacc tgatgtctgc caaagaatct 1080
 gtggggcccg agtgggatgt tccaacattg cctacocctaa gttgtcatg gccctcatc 1140
 ctgtttgctt gcggggctg atgattgccg tgatcatggo cgtctcatg agctcactca 1200
 cctccatctt caacagcagc agcaccctgt tcaccattga tegtgtgcoag gcttccgca 1260
 gaaagtcaac agagcaggag ctgatggtgg tggcagagt gtttgggtg ttcctggtt 1320
 tcatcagcat cctctggatc cccatcatcc aaagctccaa cagtgggcag ctcttcgact 1380
 acatccagge tgcaccagt tacctggccc caccatcac cgtctcttc ctgctggca 1440
 tcttctgcaa gaggtcaca gagccgggag ctttctgggg cctcgtgttt ggcctgggag 1500
 tggggtctct gcgtatgac ctggagttct cataccagc gccagocctt ggggagggtg 1560
 accggaggcc agcagtgctg aaggacttcc actacctga ctttgaatc ctctctgcg 1620
 gctcactgc catcgtcatt gtcattgtca gcctctgtac aactccatc cctgaggaa 1680
 agctcacacg cctcacatgg tggactcgga actgcccct ctctgagctg gagaaggagg 1740
 cccacgagag cacaccggag atatccgaga ggccagccgg ggagtgcctt gcaggagggt 1800
 gagcggcaga gaactcgagc ctggccagg agcagcctga agcccgaagc aggtcctggg 1860
 gaaagtgtct ctggagctgg ttctgtgggc tctctggaac accggagcag gccctgagcc 1920
 cagcagagaa gctcgccta gaacagaagc tgacaagcat tgaggaggag ccaactctga 1980
 gacatgtctg caacatcaat gotgtccttt tgctggccat caacatcttc ctctgggct 2040
 attttgcgtg attccacaga cctggcttca gtgtagacag attaaacaaa gcccaagcct 2100
 gtcagccaca gaaacaggct ctctcttac ttgtctgtct aaactggaga tcacagaagt 2160
 caagactgca agctcccctg aagagaatcc aactcaacct gcacacttga caagtggaga 2220
 aacagaagct cagagagagc actgggtttg ttcaggacca cccagaaggt gtcacacggg 2280
 gtttcccacc tcttctgat atattgcctt acagacctac ctcaaacaca ctgtttccac 2340
 cctctctttg aatgtattca gtaggcttta ctgaatgtgt gctttgagag tagaaaaatg 2400
 gaggatacaa gaaaaggagc aggaagaaat ttgcaaaaat ccaagagcac ctttgcctcc 2460
 cttatcttc cttctcttc ccttctag ttcccctacc tctctatctt tctattctca 2520
 ccaataatct ctttgttga tgaatttacc caggagagtc ctatatttcc attggtggt 2580
 ccacagtgtg gctgtcaga cccgaagggg tggggagcca aggggtggact ttaagcatgg 2640
 tgacagatgg tattttgggc agaaagctct tagacaatgg actatccaaa gcactatta 2700
 aattctgctt cttctactc totaacccaa atatgcacaa actctctatg gccttgagaa 2760
 gcagttggag agacatgact tgttaaaccc tcaaggaaac aagacatgtt actctgtatt 2820
 taagggtgag cccacagcg ggcagcacia acagcctggg agccactgtg cctgtgcttc 2880
 tctgtccttc tccctttgct tgccatgaat ccgcatacct tggaaatcac tgtgaccca 2940

gttaagtgtc ctttcgccag gaagctgccg caacgtccag acctgggtca agttcccact 3000
 cctgtccca tagccttgac ctgctctgt cacagcactg atcacactga gatggaagac 3060
 tccagggggc aaggaccaag ggccatattc caagtactt tgtaccaga aataacagc 3120
 tgttcaataa atgtgtatt agttaatt 3148

<210> 2
 <211> 681
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

<400>2

ES 2 377 741 T3

Met Ser Lys Glu Leu Ala Ala Met Gly Pro Gly Ala Ser Gly Asp Gly
1 5 10 15
Val Arg Thr Glu Thr Ala Pro His Ile Ala Leu Asp Ser Arg Val Gly
20 25 30
Leu His Ala Tyr Asp Ile Ser Val Val Val Ile Tyr Phe Val Phe Val
35 40 45
Ile Ala Val Gly Ile Trp Ser Ser Ile Arg Ala Ser Arg Gly Thr Ile
50 55 60
Gly Gly Tyr Phe Leu Ala Gly Arg Ser Met Ser Trp Trp Pro Ile Gly
65 70 75 80
Ala Ser Leu Met Ser Ser Asn Val Gly Ser Gly Leu Phe Ile Gly Leu
85 90 95
Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Leu Ala Val Gly Gly Phe Glu Trp
100 105 110
Asn Ala Thr Trp Leu Leu Leu Ala Leu Gly Trp Val Phe Val Pro Val
115 120 125
Tyr Ile Ala Ala Gly Val Val Thr Met Pro Gln Tyr Leu Lys Lys Arg
130 135 140
Phe Gly Gly Gln Arg Ile Gln Val Tyr Met Ser Val Leu Ser Leu Ile
145 150 155 160
Leu Tyr Ile Phe Thr Lys Ile Ser Thr Asp Ile Phe Ser Gly Ala Leu
165 170 175
Phe Ile Gln Met Ala Leu Gly Trp Asn Leu Tyr Leu Ser Thr Gly Ile
180 185 190
Leu Leu Val Val Thr Ala Val Tyr Thr Ile Ala Gly Gly Leu Met Ala
195 200 205
Val Ile Tyr Thr Asp Ala Leu Gln Thr Val Ile Met Val Gly Gly Ala
210 215 220
Leu Val Leu Met Phe Leu Gly Phe Gln Asp Val Gly Trp Tyr Pro Gly
225 230 235 240
Leu Glu Gln Arg Tyr Arg Gln Ala Ile Pro Asn Val Thr Val Pro Asn
245 250 255
Thr Thr Cys His Leu Pro Arg Pro Asp Ala Phe His Met Leu Arg Asp
260 265 270
Pro Val Ser Gly Asp Ile Pro Trp Pro Gly Leu Ile Phe Gly Leu Thr
275 280 285
Val Leu Ala Thr Trp Cys Trp Cys Thr Asp Gln Val Ile Val Gln Arg
290 295 300
Ser Leu Ser Ala Lys Ser Leu Ser His Ala Lys Gly Gly Ser Val Leu
305 310 315 320
Gly Gly Tyr Leu Lys Ile Leu Pro Met Phe Phe Ile Val Met Pro Gly
325 330 335
Met Ile Ser Arg Ala Leu Phe Pro Asp Glu Val Gly Cys Val Asp Pro
340 345 350

ES 2 377 741 T3

Asp Val Cys Gln Arg Ile Cys Gly Ala Arg Val Gly Cys Ser Asn Ile
 355 360 365
 Ala Tyr Pro Lys Leu Val Met Ala Leu Met Pro Val Gly Leu Arg Gly
 370 375 380
 Leu Met Ile Ala Val Ile Met Ala Ala Leu Met Ser Ser Leu Thr Ser
 385 390 395 400
 Ile Phe Asn Ser Ser Thr Leu Phe Thr Ile Asp Val Trp Gln Arg
 405 410 415
 Phe Arg Arg Lys Ser Thr Glu Gln Glu Leu Met Val Val Gly Arg Val
 420 425 430
 Phe Val Val Phe Leu Val Val Ile Ser Ile Leu Trp Ile Pro Ile Ile
 435 440 445
 Gln Ser Ser Asn Ser Gly Gln Leu Phe Asp Tyr Ile Gln Ala Val Thr
 450 455 460
 Ser Tyr Leu Ala Pro Pro Ile Thr Ala Leu Phe Leu Leu Ala Ile Phe
 465 470 475 480
 Cys Lys Arg Val Thr Glu Pro Gly Ala Phe Trp Gly Leu Val Phe Gly
 485 490 495
 Leu Gly Val Gly Leu Leu Arg Met Ile Leu Glu Phe Ser Tyr Pro Ala
 500 505 510
 Pro Ala Cys Gly Glu Val Asp Arg Arg Pro Ala Val Leu Lys Asp Phe
 515 520 525
 His Tyr Leu Tyr Phe Ala Ile Leu Leu Cys Gly Leu Thr Ala Ile Val
 530 535 540
 Ile Val Ile Val Ser Leu Cys Thr Thr Pro Ile Pro Glu Glu Gln Leu
 545 550 555 560
 Thr Arg Leu Thr Trp Trp Thr Arg Asn Cys Pro Leu Ser Glu Leu Glu
 565 570 575
 Lys Glu Ala His Glu Ser Thr Pro Glu Ile Ser Glu Arg Pro Ala Gly
 580 585 590
 Glu Cys Pro Ala Gly Gly Gly Ala Ala Glu Asn Ser Ser Leu Gly Gln
 595 600 605
 Glu Gln Pro Glu Ala Pro Ser Arg Ser Trp Gly Lys Leu Leu Trp Ser
 610 615 620
 Trp Phe Cys Gly Leu Ser Gly Thr Pro Glu Gln Ala Leu Ser Pro Ala
 625 630 635 640
 Glu Lys Ala Ala Leu Glu Gln Lys Leu Thr Ser Ile Glu Glu Glu Pro
 645 650 655
 Leu Trp Arg His Val Cys Asn Ile Asn Ala Val Leu Leu Leu Ala Ile
 660 665 670
 Asn Ile Phe Leu Trp Gly Tyr Phe Ala
 675 680

<210> 3
 <211> 20
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: cebador

10 <400> 3
 TGTCACAGTC CCCAACACCA

<210> 4

ES 2 377 741 T3

<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: cebador

<400>4
CCGAAGCATG TGGAAAGCA

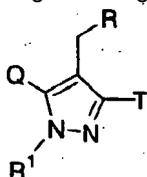
10 <210> 5
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Descripción de la Secuencia artificial: sonda

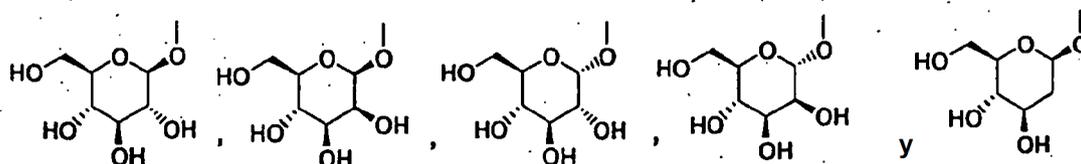
<400>5
TGTCACCTCC CACGGCCCG

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazol representado por la fórmula general siguiente:



5 en la que
 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo alquinoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo ariilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B); uno de Q y T representa un grupo seleccionado entre



20 , y el otro representa un grupo representado por la fórmula: -Z-Ar, en la que Ar representa un grupo ariilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B); y Z representa -O-, -S- o -NY- (en el que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆), (ii) un grupo amina cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A) o (iii) un grupo amina cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B);
 R representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A), un grupo ariilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B); [grupo de sustituyentes (A)]:
 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, -G¹, -OG², -SG², -N(G²)₂, -C(=O)G², -C(=O)OG², -C(=O)N(G²)₂, -S(=O)₂G², -S(=O)₂OG², -S(=O)₂N(G²)₂, -S(=O)G¹, -OC(=O)G¹, -OC(=O)N(G²)₂, -NHC(=O)G², -OS(=O)₂G¹, -NHS(=O)₂G¹ y -C(=O)NHS(=O)₂G¹;
 35 [grupo de sustituyentes (B)]:
 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, -G¹, -OG², -SG², -N(G²)₂, -G³OG⁴, -G³N(G⁴)₂, -C(=O)G², -C(=O)OG², -C(=O)N(G²)₂, -S(=O)₂G², -S(=O)₂OG², -S(=O)₂N(G²)₂, -S(=O)G¹, -OC(=O)G¹, -OC(=O)N(G²)₂, -NHC(=O)G², -OS(=O)₂G¹, -NHS(=O)₂G¹ y -C(=O)NHS(=O)₂G¹; en el grupo anterior de sustituyentes (A) y/o (B),
 G¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquinoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo ariilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D); G² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquinoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo ariilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D) y con la condición de que G² puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o

más G² en los sustituyentes; G³ representa un grupo alquilo C₁₋₆;

G⁴ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C) y con la condición de que G⁴ puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G⁴ en los sustituyentes;

5 [grupo de sustituyentes (C)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, -G⁵, -OG⁶, -SG⁶, -N(G⁶)₂, -C(=O)G⁶, -C(=O)OG⁶, -C(=O)N(G⁶)₂, -S(=O)₂G⁶, -S(=O)₂OG⁶, -S(=O)₂N(G⁶)₂, -S(=O)G⁵, -OC(=O)G⁵, -OC(=O)N(G⁶)₂, -NHC(=O)G⁶, -OS(=O)₂G⁵, -NHS(=O)₂G⁵ y -C(=O)NHS(=O)₂G⁵; y

[grupo de sustituyentes (D)]:

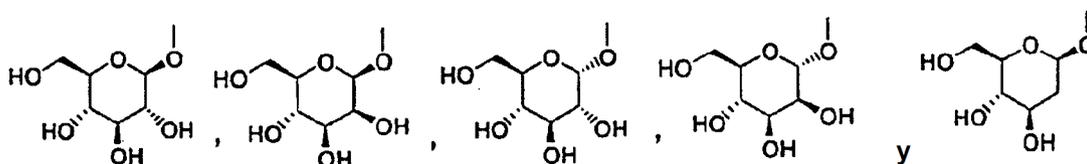
10 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, -G⁵, -OG⁶, -SG⁶, -N(G⁶)₂, -C(=O)G⁶, -C(=O)OG⁶, -C(=O)N(G⁶)₂, -S(=O)₂G⁶, -S(=O)₂OG⁶, -S(=O)₂N(G⁶)₂, -S(=O)G⁵, -OC(=O)G⁵, -OC(=O)N(G⁶)₂, -NHC(=O)G⁶, -OS(=O)₂G⁵, -NHS(=O)₂G⁵ y -C(=O)NHS(=O)₂G⁵; en el grupo de sustituyentes (C) y/o (D),

G⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉; y

15 G⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉, y con la condición de que G⁶ puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G⁶ en los sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un profármaco de los mismos, en el que dicho profármaco se prepara por introducción de un grupo que formar un profármaco en un o cualquiera o más grupos hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (I), en el que dicho grupo que forma un profármaco se selecciona entre un grupo acilo C₂₋₂₀, un grupo (acil C₂₋₇) sustituido con alcoxi C₁₋₆, un grupo (acil C₂₋₇) sustituido con alcoxicarbonilo C₂₋₇, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇, un grupo (alcoxicarbonil C₂₋₇) sustituido con alcoxi C₁₋₆, un grupo benzilo, un grupo (alcoxi C₂₋₇)metilo, un grupo 1-(alcoxi C₂₋₇)etilo, un grupo (alcoxicarbonil C₂₋₇)oximetilo, un grupo 1-[(alcoxicarbonil C₂₋₇)ox]etilo, un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-oxicarboniloximetilo y un grupo 1-[(cicloalquil C₃₋₇)oxicarbonil]etilo;

20 donde la expresión "grupo heteroarilo C₁₋₉" se refiere a un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes, distintos de la posición de unión, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o dicho grupo heteroarilo está condensado con un heterociclo o carbociclo aromático de 5 ó 6 miembros.

30 2. Un derivado de pirazol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q representa (i) un grupo representado por la fórmula: -Z-Ar¹, en la que Ar¹ representa un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B); y Z representa -O-, -S- o -NY- (en el que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆), (ii) un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A) o (iii) un grupo amino cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B); T representa un grupo seleccionado entre



40 R representa un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B);

[grupo de sustituyentes (B)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, -G¹, -OG², -SG², -N(G²)₂, -G³OG⁴, -G³N(G⁴)₂, C(=O)G², C(=O)OG², -C(=O)N(G²)₂, -S(=O)₂G², S(=O)₂OG², -S(=O)₂N(G²)₂, -S(=O)G¹, -OC(=O)G¹, -OC(=O)N(G²)₂, -NHC(=O)G², -OS(=O)₂G¹, -NHS(=O)₂G¹ y -C(=O)NHS(=O)₂G¹; en el grupo anterior de sustituyentes (B),

45 G¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alqueno C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D);

50 G² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alqueno C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo alquilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados

independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D), y con la condición de que G² puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G² en los sustituyentes; G³ representa un grupo alquilo C₁₋₆;

5 G⁴ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C), y con la condición de que G⁴ puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G⁴ en los sustituyentes;

[grupo de sustituyentes (C)]:

10 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, -G⁵, -OG⁶, -SG⁶, -N(G⁶)₂, -C(=O)G⁶, -C(=O)OG⁶, -C(=O)N(G⁶)₂, -S(=O)₂G⁶, -S(=O)₂OG⁶, -S(=O)₂N(G⁶)₂, -S(=O)G⁵, -OC(=O)G⁵, -OC(=O)N(G⁶)₂, -NHC(=O)G⁶, -OS(=O)₂G⁵, -NHS(=O)₂G⁵ y -C(=O)NHS(=O)₂G⁵; y

[grupo de sustituyentes (D)]:

15 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, -G⁵, -OG⁶, -SG⁶, -N(G⁶)₂, -C(=O)G⁶, -C(=O)OG⁶, -C(=O)N(G⁶)₂, -S(=O)₂G⁶, -S(=O)₂OG⁶, -S(=O)₂N(G⁶)₂, -S(=O)G⁵, -OC(=O)G⁵, -OC(=O)N(G⁶)₂, -NHC(=O)G⁶, -OS(=O)₂G⁵, -NHS(=O)₂G⁵ y -C(=O)NHS(=O)₂G⁵;

en el grupo de sustituyentes (C) y/o (D),

G⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un alquino C₂₋₆ un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉; y

20 G⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉, y con la condición de que G⁶ puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G⁶ en los sustituyentes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un profármaco de los mismos.

25 3. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado de pirazol de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo.

4. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3, en la que la composición es un inhibidor del cotransportador sodio/glucosa.

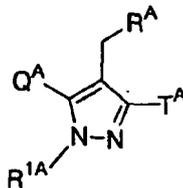
30 5. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3 ó 4, en la que una enfermedad diana es una enfermedad producida por un exceso de captación de al menos un tipo de hidratos de carbono seleccionados de glucosa, fructosa y manosa.

35 6. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5, en la que la enfermedad diana se selecciona de un grupo que consiste en diabetes, hiperglucemia postprandial, tolerancia alterada a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo de los lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, estado edematoso, acidosis metabólica, síndrome X, hiperuricemia, gota y nefritis.

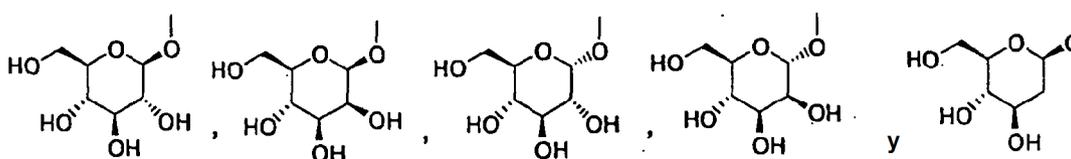
40 7. Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, que comprende al menos un fármaco seleccionado del grupo que comprende un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, un biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o un análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidilpeptidasa II, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bifsosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, el D-quiró inositol, un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3, el péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, la amilina, un análogo de amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidación de los lípidos, un inhibidor de la dipeptidasa ácida asociada a la α -N-acetilación, el factor de crecimiento I semejante a la insulina, el factor de crecimiento plaquetario, un análogo del factor de crecimiento plaquetario, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilidantoina, EGB-761, bimecromol, sulo dexida, Y-128, un inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado del ácido fíbrico, un agonista de los receptores adrenérgicos β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista de los receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un sequestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista de los receptores de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de la endotelina, un antagonista de los receptores de endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador de los impulsos, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista de los receptores

adrenérgicos α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario;

8. Un derivado de pirazol representado por la fórmula general:



5 en la que
 R^{1A} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo alquinilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1);
 15 uno de Q^A y T^A representa un grupo seleccionado entre



20 que tiene un grupo protector, y el otro representa (i) un grupo representado por la fórmula: -Z^A-Ar^A, en la que Ar^A representa un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1); y Z^A representa -O-, -S- o -NY^A- (donde Y^A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo protector), (ii) un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o (iii) un grupo amino cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1); R^A representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1);

[grupo de sustituyentes (A1)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, -G^{1A}, -OG^{2B}, -SG^{2B}, -N(G^{2B})₂, -C(=O)G^{2A}, -C(=O)OG²¹, -C(=O)N(G^{2B})₂, -S(=O)₂G^{2A}, -S(=O)₂OG^{2A}, -S(=O)₂N(G^{2B})₂, -S(=O)G^{1A}, -OC(=O)G^{1A}, -OC(=O)N(G^{2B})₂, -NHC(=O)G^{2A}, -OS(=O)₂^{1A}, -NHS(=O)₂G^{1A} y -C(=O)NHS(=O)₂G^{1A};

[grupo de sustituyentes (B1)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, -G^{1A}, -OG^{2B}, -SG^{2B}, -N(G^{2B})₂, -G³OG^{4A}, -G³N(G^{4A})₂, -C(=O)G^{2A}, -C(=O)OG^{2B}, -C(=O)N(G^{2B})₂, -S(=O)₂G^{2A}, -S(=O)₂OG^{2A}, -S(=O)₂N(G^{2B})₂, -S(=O)G^{1A}, -OC(=O)G^{1A}, -OC(=O)N(G^{2B})₂, -NHC(=O)G^{2A}, -OS(=O)₂G^{1A}, -NHS(=O)₂G^{1A} y -C(=O)NHS(=O)₂G^{1A}; en el grupo anterior de sustituyentes (A1) y/o (B1),

G^{1A} representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener de 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) un grupo alquinilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1);

G^{2A} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquenoilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquinilo C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un

grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1);

G^{2B} representa un grupo protector, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alqueno C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquino C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1); y con la condición de que G^{2B} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{2B} en los sustituyentes;

G³ representa un grupo alquilo C₁₋₆;

G^{4A} representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), y con la condición de que G^{4A} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{4A} en los sustituyentes;

[grupo de sustituyentes (C1)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, -G⁵, -OG^{6A}, -SG^{6A}, -N(G^{6A})₂, -C(=O)G⁶, -C(=O)OG^{6A}, -C(=O)N(G^{6A})₂, -S(=O)₂G⁶, -S(=O)₂OG⁶, -S(=O)₂N(G^{6A})₂, -S(=O)G⁵, -OC(=O)G⁵, -OC(=O)N(G^{6A})₂, -NHC(=O)G⁶, -OS(=O)₂G⁵, -NHS(=O)₂G⁵ y -C(=O)NHS(=O)₂G⁵; y

[grupo de sustituyentes (D1)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, -G⁵, -OG^{6A}, -SG^{6A}, -N(G^{6A})₂, -C(=O)G⁶, -C(=O)OG^{6A}, -C(=O)N(G^{6A})₂, -S(=O)₂G⁶, -S(=O)₂OG⁶, -S(=O)₂N(G^{6A})₂, -S(=O)G⁵, -OC(=O)G⁵, -OC(=O)N(G^{6A})₂, -NHC(=O)G⁶, -OS(=O)₂G⁵, -NHS(=O)₂G⁵ y -C(=O)NHS(=O)₂G⁵; en el grupo de sustituyentes (C1) y/o (D1),

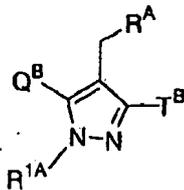
G⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉; y

G⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉;

G^{6A} representa un grupo protector, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ o un grupo heteroarilo C₁₋₉, y con la condición de que G^{6A} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{6A} en los sustituyentes; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

donde la expresión "grupo heteroarilo C₁₋₉" se refiere a un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes, distintos de la posición de unión, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o dicho grupo heteroarilo está condensado con un heterociclo o carbociclo aromático de 5 ó 6 miembros.

9. Un derivado de pirazol representado por la fórmula general:



en la que

R^{1A} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo alqueno C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo alquino C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1), un grupo heterocicloalquilo C₂₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1);

uno de Q^B y T^B representa un grupo hidroxilo, y el otro representa (i) un grupo representado por la fórmula: -Z^A-Ar^A, en la que Ar^A representa un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1) o un grupo heteroarilo C₁₋₉ que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1); y

Z^A representa -O-, -S- o -NY^A- (donde Y^A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo

protector), (ii) un grupo amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1) o (iii) un grupo amino cíclico aromático que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1);

5 R^A representa un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (A1), o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (B1);

10 [grupo de sustituyentes (A1)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, $-G^{1A}$, $-OG^{2B}$, $-SG^{2B}$, $-N(G^{2B})_2$, $-C(=O)G^{2A}$, $-C(=O)OG^{2B}$, $-C(=O)N(G^{2B})_2$, $-S(=O)G^{2A}$, $-S(=O)_2OG^{2A}$, $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$, $-S(=O)G^{1A}$, $-OC(=O)G^{1A}$, $-OC(=O)N(G^{2B})_2$, $-NHC(=O)G^{2A}$, $-OS(=O)_2G^{1A}$, $-NHS(=O)_2G^{1A}$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$;

[grupo de sustituyentes (B1)]:

15 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, $-G^{1A}$, $-OG^{2B}$, $-SG^{2B}$, $-N(G^{2B})_2$, $-G^3OG^{4A}$, $-G^3N(G^{4A})_2$, $-C(=O)G^{2A}$, $-C(=O)OG^{2B}$, $-C(=O)N(G^{2B})_2$, $-S(=O)G^{2A}$, $-S(=O)_2OG^{2A}$, $-S(=O)N(G^{2B})_2$, $-S(=O)G^{1A}$, $-OC(=O)G^{1A}$, $-OC(=O)N(G^{2B})_2$, $-NHC(=O)G^{2A}$, $OS(=O)_2G^{1A}$, $-NHS(=O)_2G^{1A}$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$; en el grupo anterior de sustituyentes (A1) y/o (B1),

20 G^{1A} representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquenilo C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquinilo C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1);

25 G^{2A} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquenilo C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquinilo C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1);

30 G^{2B} representa un grupo protector, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquenilo C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo alquinilo C_{2-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1), un grupo arilo C_{6-10} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1), un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) o un grupo heteroarilo C_{1-9} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (D1); y con la condición de que G^{2B} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{2B} en los sustituyentes;

G^3 representa un grupo alquilo C_{1-6} ;

35 G^{4A} representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el siguiente grupo de sustituyentes (C1) y con la condición de que G^{4A} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{4A} en los sustituyentes;

[grupo de sustituyentes (C1)]:

40 un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, $-G^5$, $-OG^{6A}$, $-SG^{6A}$, $-N(G^{6A})_2$, $-C(=O)G^6$, $-C(=O)OG^{6A}$, $-C(=O)N(G^{6A})_2$, $-S(=O)G^6$, $-S(=O)_2OG^6$, $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$, $-S(=O)G^5$, $-OC(=O)G^5$, $-OC(=O)N(G^{6A})_2$, $-NHC(=O)G^6$, $-OS(=O)_2G^5$, $-NHS(=O)_2G^5$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$; y

45 [grupo de sustituyentes (D1)]:

un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, $-G^5$, $-OG^{6A}$, $-SG^{6A}$, $-N(G^{6A})_2$, $-C(=O)G^6$, $-C(=O)OG^{6A}$, $-C(=O)N(G^{6A})_2$, $-S(=O)G^6$, $-S(=O)_2OG^6$, $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$, $-S(=O)G^5$, $-OC(=O)G^5$, $-OC(=O)N(G^{6A})_2$, $-NHC(=O)G^6$, $-OS(=O)_2G^5$, $-NHS(=O)_2G^5$ y $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$; en el grupo de sustituyentes (C1) y/o (D1),

50 G^5 representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} ; y

G^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} ; y

55 G^{6A} representa un grupo protector, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} , un grupo heterocicloalquilo C_{2-9} o un grupo heteroarilo C_{1-9} , y con la condición de que G^{6A} puedan ser iguales o diferentes cuando haya 2 o más G^{6A} en los sustituyentes; o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos
donde la expresión "grupo heteroarilo C₁₋₉" se refiere a un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes, distintos de la posición de unión, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o dicho grupo heteroarilo está condensado con un heterociclo o carbociclo aromático de 5 ó 6 miembros.

5

Figura 1

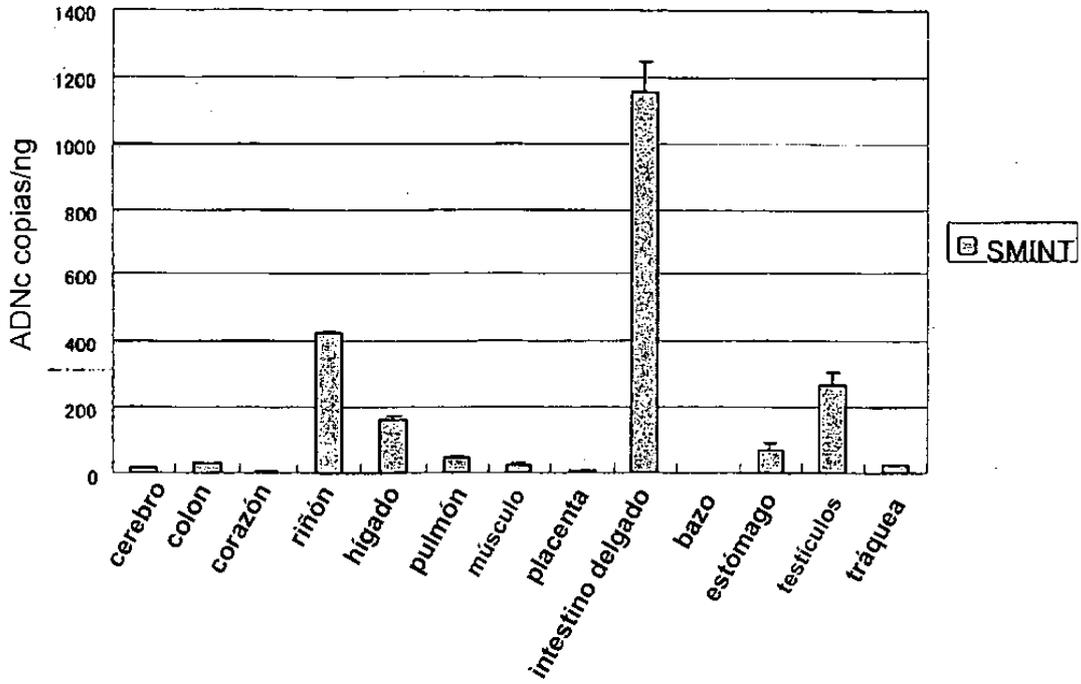


Figura 2

