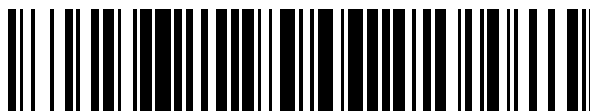


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 815**

51 Int. Cl.:
C07C 275/14 (2006.01)
C07C 275/52 (2006.01)
C07C 275/62 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777658 .3**
96 Fecha de presentación: **07.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1904438**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **Dicicloalquilcarbamoil ureas como activadores de glucoquinasa**

30 Prioridad:
08.07.2005 EP 05106283

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2012

73 Titular/es:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsvaerd, DK

72 Inventor/es:
MURRAY, Anthony;
LAU, Jesper;
VEDSØ, Per;
JEPPESEN, Lone y
KRISTIANSEN, Marit

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

ES 2 382 815 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

Dicicloalquilcarbamoil ureas como activadores de glucoquinasa

5 Campo de la invención

[0001] Esta invención se refiere a dicicloalquilcarbamoil ureas que son activadores de glucoquinasa y así pueden ser útiles para la gestión, tratamiento, control, o tratamiento adicional de enfermedades, donde aumento en actividad de glucoquinasa es provechoso.

10

Antecedentes de la invención

[0002] La glucoquinasa (GK) es una de las cuatro hexoquinatas que se encuentran en mamíferos [Colowick, S. P., *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, N.Y., pages 1-48, 1973]. Las hexoquinatas catalizan el primer paso en el metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato. La glucoquinasa tiene una distribución celular limitada, se encuentra principalmente en β -células pancreáticas y células hepáticas parenquimales. Además, la GK es una enzima de control de velocidad del metabolismo de la glucosa en estos dos tipos celulares que se conocen por cumplir funciones importantes en la homeóstasis de glucosa de todo el cuerpo [Chipkin, S. R., Kelly, K. L., y Ruderman, N. B. en *Joslin's Diabetes* (C. R. Khan and G. C. Wier, eds.), Lea y Febiger, Philadelphia, Pa., pages 97-115, 1994]. La concentración de glucosa a la que GK demuestra actividad media-máxima es aproximadamente 8 mM. Las otras tres hexoquinatas se saturan con glucosa a concentraciones mucho inferiores (<1 mM). Por lo tanto, el flujo de glucosa a través de la ruta de GK aumenta mientras la concentración de glucosa en la sangre aumenta desde niveles en ayunas (5 mM) a posprandial (\approx 10-15 mM) después de una comida con carbohidrato [Printz, R. G., Magnuson, M. A., and Granner, D. K en *Ann. Rev. Nutrition Vol. 13* (R. E. Olson, D. M. Bier y D. B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, Calif., pages 463-496, 1993]. Estas conclusiones contribuyeron hace más de una década en la hipótesis de que funciones de GK como un sensor de glucosa en β -células y hepatocitos (Meglasson, M. D. y Matschinsky, F. M. *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984). En los últimos años, estudios en animales transgénicos han confirmado que GK juega un papel de hecho muy importante en la homeóstasis de glucosa de todo el cuerpo. Animales que no expresan GK mueren a los días de nacer de diabetes grave mientras animales que sobreexpresan GK han mejorado la tolerancia a la glucosa (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. *et al.*, *Cell* 83, 69-78, 1995 ; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. *et al.*, *FASEB J.*, 10, 1213-1218, 1996). Un aumento en la exposición de glucosa se acopla a través de GK en β -células para secreción de insulina aumentada y en hepatocitos para deposición de glicógeno aumentada y quizás producción de glucosa disminuida.

[0003] El hallazgo de que la diabetes tipo II que aparece con la madurez del joven (MODY-2) es causada por pérdida de función de las mutaciones en el gen de GK que sugiere que GK también funciona como un sensor de glucosa en seres humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. *et al.*, *Biochem. J.* 309, 167-173, 1995). Evidencia adicional que apoya un papel importante para GK en la regulación del metabolismo de glucosa en seres humanos se proporcionó por la identificación de pacientes que expresan una forma mutante de GK con actividad enzimática aumentada. Estos pacientes muestran una hipoglucemia en ayunas asociada a un nivel inapropiadamente elevado de insulina en plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. *et al.*, *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998). Mientras mutaciones del gen de GK no se encuentran en la mayoría de pacientes con diabetes tipo 2, compuestos que activan GK y, así, aumentan la sensibilidad del sistema sensor de GK, todavía son útiles en el tratamiento de la característica de hiperglicemia de todas las diabetes tipo 2. Activadores de glucoquinasa aumentarán el flujo de metabolismo de glucosa en β -células y hepatocitos, que se acoplarán a secreción de insulina aumentada. Tales agentes serían útiles para tratar diabetes tipo II. Diferentes activadores de GK son conocidos, ver, por ejemplo, US 2004/0014968 (Hofmann-La Roche Inc.) y WO 2004/002481 (Novo Nordisk A/S).

[0004] La diabetes se caracteriza por un metabolismo incorrecto de la glucosa manifestándose entre otras cosas por un nivel de glucosa en sangre elevado en los pacientes diabéticos. Defectos subyacentes llevan a una clasificación de diabetes en dos grupos importantes: diabetes tipo 1, o insulina diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), que surge cuando los pacientes carecen de β -células que producen insulina en sus glándulas pancreáticas, y diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), que ocurre en pacientes con una función de β -célula perjudicada además de una amplia gama de otras anomalías.

[0005] Pacientes diabéticos tipo 1 se tratan habitualmente con insulina, mientras la mayoría de pacientes diabéticos tipo 2 se tratan bien con sulfonilureas que estimulan la función de β -célula o con agentes que mejoran la sensibilidad de tejido de los pacientes hacia insulina o con insulina. Entre los agentes aplicados para mejorar sensibilidad de tejido hacia insulina, metformina es un ejemplo representativo.

[0006] Aunque sulfonilureas se usan mucho en el tratamiento de NIDDM, esta terapia es, en más ejemplos, no satisfactoria. En un gran número de pacientes con DMNI, las sulfonilureas no bastan para normalizar los niveles de azúcar en sangre y los pacientes están, por lo tanto, en riesgo alto de adquirir complicaciones diabéticas. También, muchos pacientes gradualmente pierden la capacidad para responder a tratamiento con sulfonilureas y son así gradualmente forzados en el tratamiento mediante insulina. Este cambio de pacientes de agentes hipoglucémicos orales a terapia de insulina se atribuye normalmente a agotamiento de las β -células en pacientes con DMNI.

[0007] En sujetos normales al igual que en sujetos diabéticos, el hígado produce glucosa para evitar hipoglicemia. Esta producción de glucosa es derivada bien de la liberación de glucosa de reservas de glicógeno o de gluconeogénesis, que es una síntesis intracelular de glucosa de *novo*. En la diabetes tipo 2, no obstante, la regulación de salida de glucosa hepática se controla pobremente y aumenta, y puede doblarse después de un ayuno nocturno. Por otra parte, en estos
5 pacientes existe una correlación fuerte entre los niveles de glucosa en plasma aumentados en ayunas y la velocidad de producción de glucosa hepática. De forma similar, producción de glucosa hepática aumentará en la diabetes tipo 1, si la enfermedad no es debidamente controlada por tratamiento mediante insulina.

[0008] Ya que las formas existentes de terapia de diabetes no llevan a control glucémico suficiente y, por lo tanto, son
10 insatisfactorias, hay una gran demanda de métodos terapéuticos nuevos.

[0009] Aterosclerosis, una enfermedad de las arterias, se reconoce como la causa avanzada de muerte en Estados Unidos y Europa occidental. La secuencia patológica que lleva a aterosclerosis y cardiopatía oclusiva es bien conocida. La fase más temprana en esta secuencia es la formación de "estrías grasas" en la carótida, arterias cerebrales y coronarias y en la aorta. Estas lesiones son de color amarillo debido a la presencia de depósitos lipídicos encontrados principalmente dentro de células musculares lisas y en macrófagos de la capa íntima de las arterias y aorta. Además, se postula que la mayor parte del colesterol encontrado en las estrías grasas, sucesivamente, da lugar a desarrollo de la "placa fibrosa", que consiste en células musculares lisas íntimas acumuladas cargadas con lípido y rodeadas por lípido extracelular, colágeno, elastina y proteoglicanos. Las células más matriz forman una capa fibrosa que cubre un depósito más profundo de detrito celular y lípido más extracelular. El lípido es principalmente colesterol libre y esterificado. La placa fibrosa se forma lentamente, y es posible que con el tiempo se calcifique y necrotice, avanzando a "lesión complicada" que representa la oclusión arterial y tendencia hacia trombosis mural y espasmo del músculo arterial que caracteriza la aterosclerosis avanzada.

[0010] Evidencia epidemiológica ha establecido firmemente hiperlipidemia como un factor de riesgo primario en causar enfermedad cardiovascular (CVD) debido a aterosclerosis. En los últimos años, líderes de la profesión médica han puesto énfasis renovado en disminuir niveles de colesterol en plasma, y colesterol de lipoproteína de baja densidad en particular, como un paso esencial en prevención de CVD. Los límites superiores a "normal" son ahora conocidos por ser significativamente inferiores a los hasta ahora aquí se aprecia. Como resultado, segmentos grandes de poblaciones occidentales se han dado cuenta de que están en riesgo particularmente alto. Factores de riesgo independientes incluyen intolerancia a la glucosa, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión y ser del sexo masculino. Enfermedad cardiovascular es especialmente predominante entre sujetos diabéticos, al menos en parte debido a la existencia de factores de riesgo múltiples independientes en esta población. Tratamiento exitoso de hiperlipidemia en la población general, y en sujetos diabéticos en particular, es por lo tanto de importancia médica excepcional.

[0011] Hipertensión (o presión sanguínea alta) es una condición, que ocurre en la población humana como un síntoma secundario a varios otros trastornos tales como estenosis de arteria renal, feocromocitoma, o trastornos endocrinos. No obstante, hipertensión es también resaltada en muchos pacientes en los que el agente causativo o trastorno es desconocido. Mientras tal hipertensión "esencial" es frecuentemente asociada a trastornos tales como obesidad, diabetes e hipertrigliceridemia, la relación entre estos trastornos no ha sido dilucidada. Adicionalmente, muchos pacientes muestran los síntomas de presión sanguínea alta en el ausencia completa de cualquier otra señal de enfermedad o trastorno.

[0012] Es conocido que hipertensión puede llevar directamente a colapso cardíaco, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular (hemorragia cerebral). Estas condiciones son capaces de causar muerte a corto plazo en un paciente. Hipertensión puede también contribuir al desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria. Estas condiciones gradualmente debilitan a un paciente y pueden llevar a muerte a largo plazo.

[0013] La causa exacta de hipertensión esencial es desconocida, aunque varios factores se cree que contribuyen a la aparición de la enfermedad. Entre tales factores están estrés, emociones descontroladas, liberación de hormona no regulada (la renina, sistema de aldosterona de angiotensina), demasiada sal y agua debido a malfuncionamiento de riñón, engrosamiento de pared e hipertrofia de la vasculatura dando como resultado constricción de vasos sanguíneos y factores genéticos.

[0014] El tratamiento de hipertensión esencial se ha realizado teniendo los factores anteriores en mente. Así, un amplio rango de betabloqueantes, vasoconstrictores, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina han sido desarrollados y comercializados como antihipertensivos. El tratamiento de hipertensión utilizando estos compuestos ha probado ser provechoso en la prevención de muertes de intervalo corto tal como colapso cardíaco, insuficiencia renal y hemorragia cerebral. No obstante, el desarrollo de aterosclerosis o cardiopatía debido a hipertensión durante un periodo temporal largo sigue siendo un problema. Esto implica que aunque la presión sanguínea alta se está reduciendo, la causa subyacente de hipertensión esencial no está respondiendo a este tratamiento.

[0015] La hipertensión ha sido asociada a niveles de insulina en sangre elevados, una condición conocida como hiperinsulinemia. Insulina, una hormona peptídica cuyas acciones primarias son para promover utilización de glucosa, síntesis de proteína y la formación y almacenamiento de lípidos neutros, también actúa para promover crecimiento celular vascular y aumentar retención de sodio renal, entre otras cosas. Estas últimas funciones pueden llevarse a cabo

sin afectar a los niveles de glucosa y son causas conocidas de hipertensión. Crecimiento de vasculatura periférica, por ejemplo, puede causar constricción de capilares periféricos, mientras retención de sodio aumenta el volumen de sangre. Así, la disminución de niveles de insulina en hiperinsulinémicos puede prevenir crecimiento vascular anormal y retención de sodio renal provocado por niveles de insulina altos y alivia así hipertensión.

5 [0016] Hipertrofia cardíaca es un factor de riesgo importante en el desarrollo de muerte súbita, infarto de miocardio, e insuficiencia cardíaca congestiva. Estos eventos cardíacos son debido, al menos en parte, a susceptibilidad aumentada a herida de miocardio después de isquemia y reperfusión, que puede ocurrir en paciente externo al igual que configuraciones perioperatorios. Hay una necesidad de médica no satisfecha de prevenir o minimizar consecuencias
10 adversas de miocardio perioperatorias, particularmente infarto de miocardio perioperatorio. Ambas cirugía cardíaca y no cardíaca se asocian a riesgos sustanciales de infarto de miocardio o muerte. Unos 7 millones de pacientes que experimentan cirugía no cardíaca se considera que están en riesgo, con incidencias de muerte perioperatoria y complicaciones cardíacas serias tan altas como 20-25% en alguna serie. Además, de los 400.000 pacientes que experimentan cirugía de bypass coronario anualmente, infarto de miocardio perioperatorio se estima que ocurre en 5% y
15 muerte en 1-2%. No hay habitualmente ninguna terapia farmacológica en esta área, que reduzca daño al tejido cardíaco de isquemia miocárdica perioperatoria o mejore resistencia cardíaca a episodios isquémicos. Tal terapia se prevé que salve vidas y reduzca hospitalizaciones, mejore la calidad de vida y reduzca los costes de cuidado de salud totales de pacientes de alto riesgo.

20 [0017] La obesidad es un factor de riesgo muy conocido por el desarrollo de muchas enfermedades muy comunes tales como aterosclerosis, hipertensión y diabetes. La incidencia de gente obesa y así también estas enfermedades están en aumento en todo el mundo industrializado. Salvo ejercicio, dieta y restricción alimenticia ningún tratamiento farmacológico convincente para reducción de masa corporal eficaz y de forma aceptable existe habitualmente. No obstante, debido a su indirecto pero importante efecto como un factor de riesgo en enfermedades comunes y mortales será importante para encontrar tratamiento para obesidad y/o medios de regulación de apetito.

[0018] El término obesidad implica un exceso de tejido adiposo. En este contexto, obesidad se ve mejor como cualquier grado de exceso e adiposidad que imparte un riesgo de salud. El corte entre individuos obesos y normales pueden ser solo aproximado, pero el riesgo de salud impartido por la obesidad es probablemente un continuo con adiposidad en aumento. El estudio de Framingham demostró que un 20% de exceso sobre peso deseable claramente imparte un riesgo de salud (*Mann GV N.Engl.J.Med 291: 228,1974*). En Estados Unidos un panel de consenso de un instituto nacional de salud en obesidad acordó que un 20% de aumento en el peso relativo o un índice de masa corporal (IMC = masa corporal en kilogramos dividida por el cuadrado de la altura en metros) sobre el 85º percentil para adultos jóvenes constituye un riesgo de salud. Usando este criterio, de 20 a 30 por ciento de hombres adultos y de 30 a 40 por ciento de mujeres adultas en Estados Unidos son obesos. (*NIH, Ann Intern Med 103:147, 1985*).

[0019] Incluso obesidad moderada aumenta el riesgo de^o muerte prematura, diabetes, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad de la vesícula biliar y determinados tipos de cáncer. En el mundo industrializado occidental la prevalencia de obesidad ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Debido a la alta prevalencia de obesidad y sus consecuencias de salud, su prevención y tratamiento deberían ser una alta prioridad de salud pública.

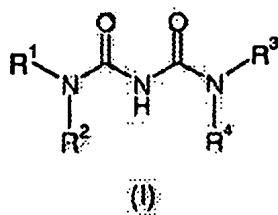
[0020] Cuando la toma de energía excede el gasto, las exceso de calorías se almacena en el tejido adiposo, y si este equilibrio positivo neto se prolonga, aparece obesidad, es decir, hay dos componentes para pesar equilibrio, y una anomalía en cualquier lado (toma o gasto) puede llevar a obesidad.

45 [0021] La regulación del comportamiento de alimentación es entendido de forma incompleta. Hasta cierto punto, el apetito se controla por áreas específicas en el hipotálamo: un centro de alimentación en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y un centro de saciedad en el hipotálamo ventromedial (VMH). El córtex cerebral recibe señales positivas del centro de alimentación que estimulan el comer, y el centro de saciedad modula este proceso por envío de impulsos inhibitorios al centro de alimentación. Diferentes procesos reguladores pueden influir en estos centros hipotalámicos. El centro de saciedad se puede activar por los aumentos en la glucosa en sangre y/o insulina que siguen a una comida. Distensión inducida por la comida gástrica es otro factor inhibitorio posible. Adicionalmente, los centros hipotalámicos son sensibles a catecolaminas y estimulación beta-adrenérgica inhibe comportamiento de alimentación. En última instancia, los controles del córtex cerebral en el comportamiento en la comida, e impulsos del centro de alimentación al córtex cerebral son solo una entrada. Factores psicológicos, sociales y genéticos también influyen en la toma alimenticia.

[0022] Actualmente una variedad de técnicas están disponibles para efectuar pérdida de peso inicial. Desafortunadamente, pérdida de peso inicial no es un objetivo terapéutico óptimo. Más bien, el problema es que la mayoría de los pacientes obesos recuperan su peso eventualmente. Unos medios eficaces para establecer y/o sostener pérdida de peso es el desafío más importante en el tratamiento de obesidad hoy.

Resumen de la invención

65 [0023] La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (1)



donde los sustituyentes se definen debajo, al igual que otras formas de realización de este se describen en las formas de realización adjuntas.

5

[0024] La presente invención también proporciona uso de los compuestos de la invención para preparación de un medicamento para el tratamiento de varias enfermedades, por ejemplo, para el tratamiento de diabetes tipo 2.

Definiciones

10

[0025] En las fórmulas estructurales proporcionadas aquí y en toda la presente descripción, los siguientes términos tienen el significado indicado:

15

[0026] El término "opcionalmente sustituido", como se utiliza en este caso, significa que la fracción que es opcionalmente sustituida es bien no sustituida o sustituida con uno o más de los sustituyentes específicos. Cuando la fracción en cuestión se sustituye con más de un sustituyente, el sustituyente puede ser igual o diferente.

20

[0027] El término "adyacente", como se utiliza en este caso, se refiere a las posiciones relativas de dos átomos o variables, estos dos átomos o variables que comparten un enlace o una variable precedente o suceden al otro en una especificación de variable. Por ejemplo, "átomo A adyacente a átomo B" significa que los dos átomos A y B comparten un enlace.

[0028] El término "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

25

[0029] El término "perhalometilo" significa trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, o triiodometilo.

[0030] El uso de prefijos de esta estructura: alquilo C_{x-y} , alqueno C_{x-y} , alquino C_{x-y} , cicloalilo C_{x-y} o C_{x-y} cicloalquil- C_{x-y} alqueno designa radical del tipo designado tiene de x a y átomos de carbono.

30

[0031] El término "alquilo", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo saturado monovalente de cadena ramificada o lineal con de uno a diez átomos de carbono, por ejemplo, alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-6} . Típicos grupos alquilo C_{1-8} y grupos alquilo C_{1-6} incluyen, pero de forma no limitativa, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 4-metilpentilo, neopentilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo y 1,2,2-trimetilpropilo. El término "alquilo C_{1-8} ", como se utiliza en este caso, también incluye alquilo C_{3-8} secundario y alquilo C_{4-8} terciario. El término "alquilo C_{1-6} ", como se utiliza en este caso, también incluye alquilo C_{3-6} secundario y alquilo C_{4-6} terciario.

35

[0032] El término "alqueno", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal con de dos a diez átomos de carbono y al menos un enlace doble de carbono-carbono, por ejemplo, alqueno C_{2-8} o alqueno C_{2-6} . Típicos grupos alqueno C_{2-8} y grupos alqueno C_{2-6} incluyen, pero de forma no limitativa, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2,4-hexadienilo y 5-hexenilo.

40

45

[0033] El término "alquino", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo ramificado o lineal monovalente con de dos a diez átomos de carbono y al menos un enlace de carbono-carbono triple, por ejemplo, alquino C_{2-8} o alquino C_{2-6} . Típicos grupos alquino C_{2-8} y grupos alquino C_{2-6} incluyen, pero de forma no limitativa, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 5-hexinilo y 2,4-hexadiinilo.

50

[0034] El término "cicloalquilo", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere a un radical mono-, bi-, o tricarbocíclico saturado con de tres a doce átomos de carbono, por ejemplo, cicloalquilo C_{3-8} . Grupos cicloalquilo C_{3-8} típicos incluyen, pero de forma no limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.2.1]octil, biciclo[2.2.1]heptilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo y adamantilo.

55

[0035] El término "cicloalqueno", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere a un radical no-aromático mono-, bi-, o tricarbocíclico insaturado con de tres a doce átomos de carbono, por ejemplo, cicloalqueno C_{3-8} . Grupos cicloalquilo C_{3-8} típicos incluyen, pero de forma no limitativa, ciclohexeno, ciclohepteno y ciclopentano.

[0036] El término "heterocíclico" o el término "heterociclilo", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere a un grupo mono-, bi-, o tricarbocíclico saturado con tres a doce átomos de carbono y uno o dos heteroátomos adicionales o grupos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, SO o SO₂, por ejemplo, heterociclilo C₃₋₈. Grupos heterociclilo C₃₋₈ típicos incluyen, pero de forma no limitativa, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, piperidilo, pirrolidinilo, morfínilo y piperacínilo.

[0037] El término "heterocicloalquénilo", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere a un radical no aromático mono-, bi-, o tricíclico insaturado con de tres a doce átomos de carbono, y uno o dos heteroátomos adicionales o grupos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, SO o SO₂, por ejemplo, heterocicloalquénilo C₃₋₈. Grupos heterocicloalquénilo C₃₋₈ incluyen, pero de forma no limitativa, tetrahydropiridina, azaciclohepteno, 2-pirrolina, 3-pirrolina, 2-pirazolina, imidazolina y 4H-pirano.

[0038] El término "alcoxi", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere al radical R^aO- monovalente, donde R^a es alquilo tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo alquilo C₁₋₈ dando alcoxi C₁₋₈. Grupos alcoxi C₁₋₈ típicos incluyen, pero de forma no limitativa, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi e isohexoxi.

[0039] El término "alquilio", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere a un radical ramificado o lineal monovalente comprendiendo un grupo alquilo, como se ha descrito anteriormente, unido a través de un átomo de azufre bivalente con su enlace de valencia libre del átomo sulfúrico, por ejemplo, alquilio C₁₋₆. Grupos alquilio C₁₋₆ típicos incluyen, pero de forma no limitativa, metilto, etilto, propilto, butilto, pentilto y hexilto.

[0040] El término "alcoxicarbonilo", como se utiliza en este caso, se refiere al radical monovalente R^aCO(O)-, donde R^a es alquilo como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, alcoxicarbonilo C₁₋₈. Grupos alcoxicarbonilo C₁₋₈ típicos incluyen, pero de forma no limitativa, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, tertbutoxicarbonilo, 3-metilbutoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

[0041] El término "arilo", como se utiliza en este caso, se refiere a un radical de anillo aromático carbocíclico o a un radical de sistema de anillo aromático. Arilo también se pretende que incluya los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos.

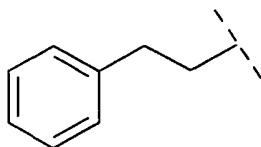
[0042] El término "heteroarilo", como se utiliza en este caso, solo o en combinación, se refiere a un radical de anillo aromático con, por ejemplo, de 5 a 7 átomos del elemento, o a un radical de sistema de anillo aromático con, por ejemplo, de 7 a 18 átomos del elemento, con uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o heteroátomos sulfúricos, donde n-óxidos y monóxidos sulfúricos y dióxidos sulfúricos son sustituciones heteroaromáticas permisibles; tales como, por ejemplo, furanilo, tienilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolil, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoleínilo, isoquinoleínilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo e indazolilo. Heteroarilo también se pretende que incluya los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas heterocíclicos enumerados debajo.

[0043] Ejemplos de "heteroarilo" y "arilo" incluyen, pero de forma no limitativa, fenilo, bifenilo, indeno, fluoreno, naftilo (1-naftilo; 2-naftilo), antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofeno (2-tienilo, 3- tienilo), furilo (2-furilo; 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, quinazolin, fluorenilo, xantenilo, isoindanilo, benzhidrilo, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolil), pirazolilo (1-pirazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 5-pirazolil), imidazolilo (1-imidazolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-il, 1,2,3-triazol-4-il, 1,2,3-triazol-5-il, 1,2,4-triazol-3-il, 1,2,4-triazol-5-il), oxazolilo (2- oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (isoxazo-3-il, isoxazo-4-il, isoxazo-5-il), isotiazolilo (isotiaz-3-il, isotiaz-4-il, isotiaz-5-il) tiazolilo (2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3- piridazinilo, 4- piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo) isoquinolilo, (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7- benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo); 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3- dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (benzo[b]tiofen-2-il, benzo[b]tiofen-3-il, benzo[b]tiofen-4-il, benzo[b]tiofen-5-il, benzo[b]tiofen-6-il, benzo[b]tiofen-7-il), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo (2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-2-il, 2,3- dihidro-benzo[b]tiofen-3-il, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-4-il, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-5-il, 2 benzo[b]tiofen-6-il, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-7-il), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6- indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), benzimidazolilo (1-benzimidazolilo, 2-benzimidazolilo, 4-benzimidazolilo, 5-benzimidazolilo, 6-benzimidazolilo, 7-benzimidazolilo, 8-benzimidazolilo), benzoxazolilo (2-benzoxazolil, 3-benzoxazolil, 4-benzoxazolil, 5-benzoxazolil, 6-benzoxazolil, 7-benzoxazolilo), benzotiazolilo (2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepina-1-il, 5H- dibenz[b,f]azepina-2-il, 5H-dibenz[b,f]azepina-3-il, 5H-dibenz[b,f]azepina-4-il, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-il), 10 5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-1-il, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-2-il, 10,11- dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-3-il, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-4-il, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-il),

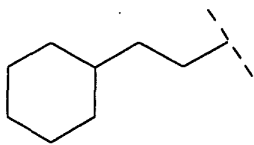
benzo[1,3]dioxol (2-benzo[1,3]dioxol, 4-benzo[1,3]dioxol, 5-benzo[1,3]dioxol, 6-benzo[1,3]dioxol, 7- benzo[1,3]dioxol), purinilo, y tetrazolilo (5-tetrazolilo, N-tetrazolilo).

5 [0044] La presente invención también se refiere a análogos parcialmente o completamente saturados de los sistemas de anillo mencionados arriba.

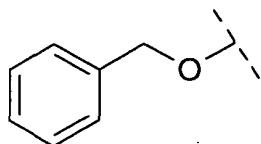
10 [0045] Cuando dos o más de los términos definidos anteriores se usan en combinación, tal como en aril-alquilo, heteroaril-alquilo y cicloalquil-C₁₋₆-alquilo debe entenderse que el primer radical mencionado es un sustituyente en el último radical mencionado, donde el punto de sustitución, es decir, el punto de fijación para otra parte de la molécula, está sobre el último de los radicales, por ejemplo aril-alquil:



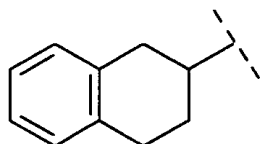
15 cicloalquil-alquil-:



20 y aril-alcoxi-:



25 [0046] El término "arilcicloalquilo fusionado", como se utiliza en este caso, se refiere a un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente, fusionado con un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente y con el número indicado de átomos de carbono, los grupos arilo y cicloalquilo con dos átomos en común, y donde el grupo cicloalquilo es el punto de sustitución. Ejemplos de "arilcicloalquilo fusionado" usados aquí incluyen 1-indanilo, 2-indanilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo), y



35 [0047] El término "arilcicloalquilo fusionado", como se utiliza en este caso, se refiere a un grupo de heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, fusionado con un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente y con el número indicado de átomos de carbono, los grupos arilo y cicloalquilo con dos átomos en común, y donde el grupo cicloalquilo es el punto de sustitución. Ejemplos de heteroarilcicloalquilo fusionado usados aquí incluyen 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, 5,6,7,8- tetrahidrisoquinolina y 5,6,7,8-tetrahidroquinazolina.

40 [0048] El término "alquilsulfenilo", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo R^aS-, donde R^a es alquilo como se ha descrito anteriormente.

[0049] El término "alquilsulfenilo", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo R^aS(O)-, donde R^a es alquilo como se ha descrito anteriormente.

- [0050] El término "alquilsulfonilo", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo R^aSO_2- , donde R^a es alquilo como se ha descrito anteriormente.
- 5 [0051] El término "alquilsulfamoilo", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo R^aNHSO_2- , donde R^a es alquilo como se ha descrito anteriormente.
- [0052] El término "dialquilsulfamoilo", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo $R^aR^bNSO_2-$, donde R^a y R^b son alquilo como se ha descrito anteriormente.
- 10 [0053] El término "alquilsulfinamoilo", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo R^aNHSO- , donde R^a es alquilo como se ha descrito anteriormente.
- [0054] El término "dialquilsulfinamoilo", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo R^aR^bNSO- , donde R^a y R^b son alquilo como se ha descrito anteriormente.
- 15 [0055] El término "alquilamino", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo R^aNH- , donde R^a es alquilo como se ha descrito anteriormente.
- [0056] El término "acilo", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo $R^aC(O)-$, donde R^a es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, o heterociclilo como se ha descrito anteriormente.
- 20 [0057] El término "heteroariloxi", como se utiliza en este caso solo o en la combinación, se refiere al radical monovalente R^aO- , donde R^a es heteroarilo tal como se ha definido anteriormente.
- 25 [0058] El término "ariloxicarbonilo", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo $R^a-O-C(O)-$, donde R^a es arilo como se ha descrito anteriormente.
- [0059] El término "aciloxi", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo $R^aC(O)O-$, donde R^a es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, o heterociclilo como se ha descrito anteriormente.
- 30 [00i0] El término "ariloxi", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo R^aO- , donde R^a es arilo como se ha descrito anteriormente.
- [0061] El término "aroiloxi", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo $R^aC(O)O-$, donde R^a es arilo como se ha descrito anteriormente.
- 35 [0062] El término "heteroaroiloxi", como se utiliza en este caso, se refiere al grupo $R^aC(O)o-$, donde R^a es heteroarilo como se ha descrito anteriormente.
- 40 [0063] Siempre que los términos, "alquilo", "cicloalquilo", "arilo" y "heteroarilo" o cualquiera de sus raíces prefijo aparecen en un nombre de un sustituyente (p. ej. arilalcoxiariloxi) debe interpretarse como incluyendo aquellas limitaciones dadas anteriormente para "arilo" y "alquilo".
Como se utiliza en este caso, el término "oxo" debe referirse al sustituyente =O.
Como se utiliza en este caso, el término "mercapto" debe referirse al sustituyente -SH.
- 45 Como se utiliza en este caso, el término "carboxi" debe referirse al sustituyente -C(O)OH.
Como se utiliza en este caso, el término "ciano" debe referirse al sustituyente -CN.
Como se utiliza en este caso, el término "nitro" debe referirse al sustituyente -NO₂.
Como se utiliza en este caso, el término "aminosulfonilo" debe referirse al sustituyente -SO₂NH₂.
Como se utiliza en este caso, el término "sulfanilo" debe referirse al sustituyente -S.
- 50 Como se utiliza en este caso, el término "sulfenilo" debe referirse al sustituyente -S(O)-.
Como se utiliza en este caso, el término "sulfonilo" debe referirse al sustituyente -S(O)₂-.
- [0064] Como se utiliza en este caso, el término "enlace directo", donde parte de una especificación estructural variable, se refiere al enlace directo de los sustituyentes flanqueando (precediendo y sucediendo) la variable tomado como un "enlace directo".
- 55 [0065] El término "inferior", como se utiliza en este caso, se refiere a un grupo con entre uno y seis carbonos, y se puede indicar con el prefijo C_{x-6}-. Alquilo inferior puede así indicarse como alquilo C₁₋₆, mientras alquilenilo inferior se puede indicar como alquilenilo C₂₋₆.
- 60 [0066] Un radical tal como C_{x-y}-cicloalquil-C_{a-b} alquenilo designará que el punto del radical de fijación que está en parte del radical mencionado antes.
- [0067] Como se utiliza en este caso, el término "opcionalmente" significa que el evento(s) posteriormente descrito puede o no puede ocurrir, e incluye ambos evento(s) que ocurren y eventos que no ocurren.
- 65

[0068] Como se utiliza en este caso, el término "sustituido" se refiere a sustitución con el sustituyente nombrado o sustituyentes, grados múltiples de sustitución se permiten a menos que de otra manera se declare.

5 [0069] Como se utiliza en este caso, el término "fijado" o "-" (p. ej. $-C(O)R^{11}$ que indica el punto de fijación del carbonilo hacia el portador) significa un enlace covalente estable.

10 [0070] Como se utiliza en este caso, los términos "conteniendo" o "contiene" pueden referirse a sustituciones en línea en cualquier posición a lo largo del alquilo anteriormente definido, alqueno, alquino o sustituyentes de cicloalquilo con uno o más de cualquiera de O, S, SO, SO₂, N, o N-alquilo, incluyendo, por ejemplo, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_3$, etcétera.

[0071] Algunos de los términos definidos anteriormente pueden ocurrir más de una vez en las fórmulas estructurales, y sobre tal incidencia cada término debe definirse independientemente del otro.

15 [0072] Como se utiliza en este caso, el término "solvato" es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de la fórmula (I)) y un solvente. Tales solventes con motivo de la presente invención pueden no interferir en la actividad biológica del soluto. Solventes puede ser, por ejemplo, agua, etanol, o ácido acético.

20 [0073] Como se utiliza en este caso, el término "éster biohidrolizable" es un éster de una sustancia farmacológica (en esta invención, un compuesto de la fórmula (I)) que bien a) no interfiere en la actividad biológica de la sustancia progenitora pero confiere a esa sustancia propiedades ventajosas *in vivo* tales como duración de acción y aparición de acción, o b) es biológicamente inactivo pero se convierte fácilmente *in vivo* por el sujeto al principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, el éster biohidrolizable se absorbe por vía oral por el intestino y se transforma a
25 (I) en plasma. Muchos ejemplos de esto se conocen en la técnica e incluyen ejemplos de ésteres de alquilo inferiores (p. ej., C₁₋₄), aciloxialquil ésteres inferiores, alcoxiaciloxialquil ésteres inferiores, alcoxiaciloxi ésteres, ésteres alquílicos de acilamino de alquilo y ésteres de colina.

30 [0074] Como se utiliza en este caso, el término "amida biohidrolizable" es una amida de una sustancia farmacológica (en esta invención, un compuesto de la fórmula general (I)) que bien a) no interfiere en la actividad biológica de la sustancia progenitora pero confiere a la sustancia propiedades ventajosas *in vivo* tales como duración de acción y aparición de acción, o b) es biológicamente inactiva pero se convierte fácilmente *in vivo* por el sujeto al principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, la amida biohidrolizable se absorbe por vía oral por el intestino y se transforma a
35 (I) en plasma. Muchos ejemplos de esto se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, alquil amidas inferiores, α -aminoácidos amidas, alcoxiacil amidas y alquilaminoalquilcarbonil amidas.

40 [0075] Como se utiliza en este caso, el término "profármaco" incluye amidas biohidrolizables y ésteres biohidrolizables y también abarca a) compuestos en los que la funcionalidad biohidrolizable en tal profármaco es abarcada en el compuesto de la fórmula (I) y b) compuestos que pueden oxidarse o reducirse biológicamente a un grupo funcional dado para producir sustancias farmacológicas de la fórmula (I). Ejemplos de estos grupos funcionales incluyen, pero de forma no limitativa, 1,4-dihidropiridina, N-alquilcarbonil-1,4-dihidropiridina, 1,4-ciclohexadieno y tert-butilo.

45 [0076] El término "cantidad farmacológicamente eficaz" significará esa cantidad de un medicamento o agente farmacéutico que obtendrá la respuesta médica o biológica de un tejido, animal o humano que está siendo buscado por un clínico o investigador. Esta cantidad puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significará esa cantidad de un medicamento o agente farmacéutico obtendrá la respuesta terapéutica de un animal o humano que está siendo buscada.

50 [0077] El término "tratando" y "tratamiento", como se utiliza en este caso, significa la gestión y cuidado de un paciente con motivo de combatir una enfermedad, trastorno o condición. El término se destina a incluir el espectro completo de tratamientos para un trastorno dado donde el paciente está padeciendo, tal como la dilación de la progresión de la enfermedad, trastorno o condición, el alivio o alivio de síntomas y complicaciones, la prevención de la enfermedad y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o condición. El paciente que se va a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular, un ser humano.
55

[0078] El término "sal farmacéuticamente eficaz" como se utiliza en este caso incluye sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales amónicas y sales amónicas alquiladas. Sales de adición ácidas incluyen sales de ácidos inorgánicos al igual que ácidos orgánicos. Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen
60 ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico y nítrico. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maléico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamóico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico glutámico, benzenosulfónico, P-toluenosulfónicos, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerosfosfatos
65

5 y cetoglutaratos. Además, ejemplos de sales de adición ácidas inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables catalogadas en *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, que es incorporado aquí como referencia. Ejemplos de sales metálicas incluyen sales litio, sodio, potasio, magnesio, zinc y calcio. Ejemplos de aminas y aminas orgánicas incluyen amonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, butilamina, tetrametilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilenodiamina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-bencilfeniletilamina, N-metil-D-glucamina y guanidina. Ejemplos de aminoácidos catiónicos incluyen lisina, arginina e histidina.

10 [0079] Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan al reaccionar el compuesto de la fórmula I con de 1 a 4 equivalentes de una base tal como hidróxido sódico, metóxido sódico, hidruro sódico, t-butoxido de potasio, hidróxido cálcico e hidróxido de magnesio, en solventes tales como éter, THF, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol etc. Mezcla de solventes puede utilizarse. Bases orgánicas tales como lisina, arginina, dietanolamina, colina, guanidina y sus derivados, etc., pueden también ser usadas. Alternativamente, sales de adición ácidas donde aplicables se preparan por

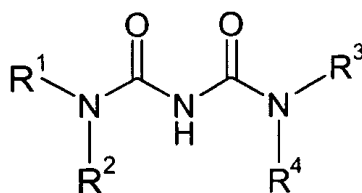
15 tratamiento con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico de P-tolueno, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido salicílico de ácido maleico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido de benzenosulfónico, y ácido tartárico en solventes tales como etil acetato, éter, alcoholes, acetona, THF, dioxano etc. Mezcla de solventes puede también ser usada.

20 [0080] Los términos "combinación de terapia", "combinado", "en combinación con", como se utiliza en este caso, se refieren a la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que comprende el compuesto activador de glucoquinasa de la presente invención y otro agente(s) activo, al igual que administración de cada agente(s) activo en su propio separado farmacéutico. Donde formulaciones de dosificación separadas se usan, el compuesto de la presente invención y otro agente(s) activo se pueden administrar al paciente esencialmente al mismo

25 tiempo, es decir, al mismo tiempo, o a tiempos separados escalonados, es decir, secuencialmente. Cuando se da por formulaciones de dosificación diferentes, la vía de administración puede ser igual o diferente para cada agente. Cualquier forma de administración conocida o contemplada para los agentes individuales es aceptable para la práctica de la presente invención.

30 Descripción de la invención

[0081] La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I)



(I)

35 donde R^a es cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, aril-cicloalquilo C₃₋₈ fusionado, o heteroaril-C₃₋₈ cicloalquilo fusionado, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸; R² es cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, heterocicloalquenilo C₃₋₈, aril-C₃₋₈ cicloalquilo fusionado o heteroaril-C₃₋₈ cicloalquilo fusionado, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹²; R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquil-C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alkoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₈-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₆-alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂₀; R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcanilo C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquil C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₆-alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²¹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF₃; o
- -NR¹³R¹⁴; o

55

- 5
- alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆ alcoxi, aril-C₁₋₆ alcoxi, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, heteroaril-C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆ alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₆-alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵; o
- 10
- C(O)-R¹⁶, -S(O)₂-R¹⁶, -C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -S(O)₂-NR¹⁷R¹⁸, -C₁₋₈-alquil-C(O)-NR¹⁷R¹⁸; o
- 15
- R¹³ y R¹⁴ independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-C₁₋₆-alquilo, -C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, -C(O)-C₁₋₆ alquilo-C(O)OH, -S(O)₂-C₁₋₆-alquilo, o arilo, cada uno de los cuales se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos; R¹⁵ es halógeno, ciano, carboxi, hidroxilo, -C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, -CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR₁₀R₁₁, -S(O)₂CH₃, S(O)₂ CH₂CF₃, -S(O)₂CF₃, o S(O)₂NH₂; R₁₆ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, heterociclilo C₃₋₆, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-heterociclil-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₂₋₆ alquenilo, R¹³HN-C₁₋₆-alquilo, R¹³R¹⁴-N-C₁₋₆-alquilo, R¹³R¹⁴-N-C₂₋₆ alquenilo, R¹³R¹⁴-N-S(O)₂-C₁₋₆-alquilo, R¹³R¹⁴-N-C(O)-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-NH-C₁₋₆-alquilo, aril-C(O)-NH-C₁₋₈-alquilo, heteroaril-C(O)-NH-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C(O)-NH-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; o R¹⁷ y R¹⁸ con el nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico dividido en de 3 a 8 miembros con el dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente con uno o dos otros heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; R¹⁹ es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, -CF₃, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂CH₃, o -S(O)₂NH₂, R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆ alquiltio, carboxi-C₂₋₆ alquiltio, carboxi-C₁₋₆ alquilsulfonilo, carboxi-C₁₋₆ alquilsulamoilo, alcoxi C₁₋₆, alquilamino, -C(O)-C₁₋₆-alquilo.
- 20
- 25
- 30
- [0082] Otra forma de realización de la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (I), donde R¹ es cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo C₃₋₈, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸; R² es cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo C₃₋₈, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂; R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₆-alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰; R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₆-alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²¹; R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 35
- 40
- 45
- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF₃; o
 - NR¹³R¹⁴; o
- 50
- alcoxi C₁₋₆, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆ alcoxi, aril-C₁₋₆ alcoxi, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, heteroaril-C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵; o
- 55
- C(O)-R¹⁸, -S(O)₂-R¹⁶, -C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -S(O)₂-NR¹⁷R¹⁸, -C₁₋₆-alquil-C(O)-NR¹⁷R¹⁸; o
- 60
- R¹³ y R¹⁴ independientemente representan -C(O)-C₁₋₆-alquilo, -C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, -C(O)-C₁₋₆ alquilo-C(O)OH, -S(O)₂-C₁₋₆-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; R¹⁵ es halógeno, carboxi, o alcoxi C₁₋₆; R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₂₋₆ alquenilo, o C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹, o R¹⁷ y R¹⁸ con el nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico dividido en de 3 a 8 en miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente con uno o dos otros heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; R¹⁹ es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, -CF₃, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂CH₃, o -S(O)₂NH₂; R²⁰ y R²¹ se seleccionan
- 65

independientemente del grupo que consiste en carboxi, oxo, carboxi-C₁₋₈-alquilo, hidroxio-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquiltio, carboxi-C₂₋₆-alqueniltio, carboxi-C₁₋₆-alquilsulfonyl, carboxi-C₁₋₆-alquilsulfamoilo, C₁₋₆-alcoxi, alquilamino, -C(O)-C₁₋₆-alquilo; o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

- 5 [0083] Otra forma de realización de la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (I), donde R¹ es ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸; R² es ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹²; R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, arilo, aril-C₁₋₈-alquilo, heteroaril-C₁₋₈-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, o C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰; R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₈-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₈-alquilo, heteroarilo, o C₁₋₈-alquiltio-C₁₋₈-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²¹; R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 10
- halógeno, nitro, ciano, hidroxio, oxo, carboxi, -CF₃; o
 - -NR¹³R¹⁴; o
- 20
- alcoxi C₁₋₈, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alcoxi, aril-C₁₋₈-alcoxi, ariloxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, aril-C₁₋₈-alcoxi-C₁₋₈-alquilo, heteroarilo, heteroaril-C₁₋₈-alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵; o
- 25
- -C(O)-R¹⁸, -S(O)₂-R¹⁶, -C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -S(O)₂-NR¹⁷R¹⁸, -C₁₋₈-alquil-C(O)-NR¹⁷R¹⁸; o

R¹³ y R¹⁴ independientemente representan -C(O)-C₁₋₆-alquilo, -C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₈-alquilo, -C(O)-C₁₋₈-alquilo-C(O)OH, -S(O)₂-C₁₋₈-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; R¹⁵ es halógeno, carboxi, o alcoxi C₁₋₆; R¹⁸ es C₁₋₆-alqui), alcoxi C₁₋₆, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₂₋₆-alquenilo, o C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵; R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxio-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; o R¹⁷ y R¹⁸ con el nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico dividido en de 3 a 8 miembros con dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente con uno o dos otros heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; R¹⁹ es halógeno, ciano, hidroxio, carboxi, -CF₃, C₁₋₆-alquilo, -S(O)₂CH₃, o -S(O)₂NH₂; R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carboxi, oxo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, hidroxio-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquiltio, carboxi-C₂₋₆-alqueniltio, carboxi-C₁₋₆-alquilsulfonyl, carboxi-C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alquilamino, -C(O)-C₁₋₆-alquilo; o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

[0084] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto nuevo donde el compuesto se selecciona de los siguientes:

- 45
- 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-metil biuret;
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-butil biuret;
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(3-piridilmetil) biuret;
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(4-fluorobenril) biuret;
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(3-clorobencil) biuret;
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(o-tolil) biuret;
 - 50 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroetil) biuret;
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil) biuret;
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-etil biuret;
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-ciclohexil biuret;
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-piridilmetil) biuret;
 - 55 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(4-metoxibenril) biuret; y
 - 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-piridil) biuret;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

- 60 [0085] En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica nueva, comprendiendo: un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención, o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

- 65 [0086] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método nuevo de tratamiento de diabetes tipo 2, comprendiendo: administración a un sujeto en la necesidad de este de una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de la presente invención. En un aspecto, la invención proporciona un método de prevención de hipoglicemia comprendiendo administración de un compuesto según la presente invención.

5 [0087] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento para la prevención de hipoglicemia.

[0088] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se describe en este caso, que es un agente útil para el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, IGT, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1, dislipidemia, hipertensión y obesidad.

10 [0089] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se describe en este caso para uso como un medicamento.

[0090] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se describe en este caso para tratamiento de hiperglicemia, para tratamiento de IGT, para tratamiento de síndrome X, para tratamiento de diabetes tipo 2, para tratamiento de diabetes tipo 1, para tratamiento de dislipidemia, para tratamiento de hiperlipidemia, para tratamiento de hipertensión, para tratamiento de obesidad, para reducción de toma alimenticia, para regulación de apetito, para regulación de comportamiento de alimentación, o para el aumento de la secreción de enteroincretinas, tal como GLP-1.

15 [0091] En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica comprendiendo, como una sustancia activa, al menos un compuesto como se describe en este caso junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes.

[0092] En una forma de realización, tal composición farmacéutica puede estar en forma de dosificación unitaria, comprendiendo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg y, especialmente preferido, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto según la presente invención.

20 [0093] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la invención para aumentar la actividad de glucoquinasa. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos metabólicos, para reducción de glucosa en sangre, para el tratamiento de hiperglicemia, para el tratamiento de IGT, para el tratamiento de síndrome X, para el tratamiento de glucosa alterada en ayunas (IFG), para el tratamiento de diabetes tipo 2, para el tratamiento de diabetes tipo 1, para la demora de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes tipo 2, para la demora de la progresión de diabetes tipo 2 no insulino dependiente a diabetes tipo 2 insulino dependiente, para el tratamiento de dislipidemia, para el tratamiento de hiperlipidemia, para el tratamiento de hipertensión, para reducción de toma alimenticia, para regulación de apetito, para el tratamiento de obesidad, para regulación de comportamiento de alimentación, o para el aumento de la secreción de entemincrininas. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento adyuvante de diabetes tipo 1 para evitar la aparición de complicaciones diabéticas.

25 [0094] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para aumentar el número y/o el tamaño de células beta en un sujeto mamífero, para tratamiento de degeneración de célula beta, en particular, apoptosis de células beta, o para tratamiento de dispepsia funcional, en particular, síndrome de intestino irritable. En una forma de realización, la invención proporciona cualquiera de los usos anteriores en un régimen que comprende tratamiento con otro agente contra la diabetes.

[0095] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente para el tratamiento de trastornos metabólicos, para reducción de glucosa en sangre, para el tratamiento de hiperglicemia, para tratamiento de IGT, para tratamiento de síndrome X, para el tratamiento de glucosa en ayunas alterada (IFG), para tratamiento de diabetes tipo 2, para tratamiento de diabetes tipo 1, para la demora de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes tipo 2, para la demora de la progresión de diabetes tipo 2 no insulino dependiente a diabetes tipo 2 insulino dependiente, para tratamiento de dislipidemia, para tratamiento de hipertipidemia, para tratamiento de hipertensión, para el tratamiento o profilaxis de obesidad, para reducción de toma alimenticia, para regulación de apetito, para regulación de comportamiento de alimentación, o para el aumento de la secreción de enieroincretinas.

30 [0096] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente para el tratamiento adyuvante de diabetes tipo 1 para evitar la aparición de complicaciones diabéticas.

[0097] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la invención o una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente para aumentar el número y/o el tamaño de células beta en un sujeto mamífero, para tratamiento de degeneración de célula beta, en particular, apoptosis de células beta, o para tratamiento de dispepsia funcional, en particular, síndrome de intestino irritable.

65

- [0098] En otra forma de realización, la invención proporciona uno para el tratamiento de una condición/enfermedad mediada por deficiencia de glucoquinasa que es provocada por una mutación de glucoquinasa.
- 5 [0099] En otra forma de realización, la invención proporciona un método donde la condición/enfermedad mediada por deficiencia de glucoquinasa es diabetes que aparece con la madurez del joven, diabetes mellitus neonatal, o diabetes mellitus neonatal persistente.
- 10 [0100] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para evitar o mejorar el desarrollo de diabetes en sujetos que muestran los síntomas de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus de gestación, síndrome poliquístico ovárico, síndrome Cushing o síndrome metabólico comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.
- 15 [0101] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para evitar o mejorar enfermedades microvasculares comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este.
- 20 [0102] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para evitar enfermedades macrovasculares en los sujetos que muestran síntomas de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus de gestación, o síndrome metabólico, comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, solo o en combinación con fármacos de reducción de lípido, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.
- 25 [0103] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para la conservación de masa de célula beta y función comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.
- 30 [0104] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para evitar muerte celular inducida por péptido beta amiloide comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.
- 35 [0105] En otra forma de realización, la invención proporciona un método donde el sujeto es un sujeto veterinario.
- [0106] En otra forma de realización, la invención proporciona un método donde un compuesto según la invención se administra como un aditivo alimenticio.
- 40 [0107] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de condiciones hepáticas que se benefician de normalización de glucosa en sangre comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.
- 45 [0108] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de condiciones hepáticas que se benefician de función de hígado mejorada comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este.
- 50 [0109] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de condiciones hiperglicémicas que se originan de enfermedad crítica, o como una consecuencia de intervención terapéutica comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia
- 55 [0110] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de condiciones hepáticas que se originan de enfermedad crítica como cáncer, o son una consecuencia de terapia, por ejemplo, terapia contra el cáncer o tratamiento de VIH, comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este.
- 60 [0111] En otra forma de realización, la invención proporciona un método de adyuvante de tratamiento para insulina en la diabetes tipo 2 insulino dependiente, o como sustitución para insulina comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.
- 65 [0112] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de lipodistrofia comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o

composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.

5 [0113] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de hiperglicemia que resulta de esfuerzo físico severo sin señales de insuficiencia hepática comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.

10 [0114] En otra forma de realización, la invención proporciona un método donde el esfuerzo físico severo es traumatismo múltiple, o cetoacidosis diabética.

15 [0115] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para evitar daño apoptótico al hígado comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este.

[0116] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para evitar hipoglucemia comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.

20 [0117] En otra forma de realización, la invención proporciona un método para aumento de masa de célula beta y función comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.

25 [0118] En otra forma de realización, la invención proporciona un método de prevención de diabetes tipo 1 comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.

30 [0119] En otra forma de realización, la invención proporciona un método de preservación y/o aumento de masa de célula beta y función en pacientes que han sido sometidos trasplante de islote pancreático comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este.

35 [0120] En otra forma de realización, la invención proporciona un método de mejora de control de glucosa durante y después de cirugía comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este.

40 [0121] En otra forma de realización, la invención proporciona un método de mejora de función del hígado y/o supervivencia en pacientes que experimentan trasplante de hígado comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este. En otra forma de realización de esta, la invención proporciona un método donde la administración ocurre antes, durante o después de trasplante, o cualquier combinación de esto.

45 [0122] En otra forma de realización, la invención proporciona un método obtención de normalización de glucosa en sangre comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde normalización de glucosa en sangre ocurre con riesgo reducido de hipoglucemia.

50 [0123] En otra forma de realización, la invención proporciona un método de prevención o mejora de complicaciones diabéticas tardías comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este.

55 [0124] En otra forma de realización, la invención proporciona un método de tratamiento de diabetes tipo 1 o 2 comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este, donde el tratamiento no supone un aumento de peso.

60 [0125] En otra forma de realización, la invención proporciona un método de prevención de cetoacidosis diabética comprendiendo administración a un sujeto en la necesidad de tal tratamiento de un compuesto según la invención o composición farmacéutica de este.

65 [0126] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método nuevo de tratamiento de una condición o trastorno, comprendiendo: administración a un sujeto en la necesidad de este de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, donde la condición o trastorno se selecciona de un trastorno metabólico, reducción de glucosa en sangre, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, síndrome ovárico poliquístico, glucosa en ayunas alterada (IFG), diabetes tipo I, demora de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes tipo II, demora de la progresión de diabetes tipo II no insulínica a diabetes tipo II

insulinodependiente, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, tratamiento o profilaxis de obesidad, reducción de toma alimenticia, regulación de apetito, regulación de comportamiento de alimentación y aumento de la secreción de enteroincretinas.

5 [0127] En otro aspecto de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con uno o más sustancias activas adicionales en cualquier proporción adecuada. Cuando se usa en combinación con una o más otras sustancias activas, la combinación de compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. Sinergia ocurre cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más
10 claramente en concentraciones sub-óptimas de los compuestos. Tales otros agentes activos se pueden seleccionar de agentes contra la diabetes, agentes antihiperlipidémicos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de o asociados a diabetes.

15 [0128] Agentes contra la diabetes adecuados incluyen insulina, GLP-1 (glucagón tipo péptido-1) derivados tales como aquellos descritos en la WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), que se incorpora aquí por referencia, al igual que agentes hipoglucémicos activos por vía oral.

[0129] Agentes adecuados hipoglucémicos activos por vía oral preferiblemente incluyen imidazolinias, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinedionas, tiazolidinadionas, sensibilizantes de insulina, inhibidores de α -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio ATP-dependiente de las β -células pancreáticas, por ejemplo, abridores del canal de potasio tales como aquellos descritos en WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) que se incorporan aquí por referencia, abridores del canal de potasio, tales como o mitiglinida, bloqueantes de canal de potasio tales como nateglinida o BTS-67582, antagonistas de glucagón tales como aquellos descritos en WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), todos los cuales se incorporan aquí
20 por referencia, agonistas GLP-1 tales como aquellos descritos en WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que se incorpora aquí por referencia, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de comprensión de glucosa, GSK-3 (glucógeno-sintasa quinasa-3) inhibidores, compuestos que modifican el metabolismo lípido tales como agentes antihiperlipidémicos y agentes antilipidémicos, compuestos reductores de la ingesta de alimentos, y PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisoma) y agonistas RXR (receptores X retinoide) tales como ALRT-268; LG-1268 o LG-1069.
25 30

[0130] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, cloropropamida, tolazamida, glibendamida, glipizida, glimepirida, glicazida o gliburida.
35

[0131] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

40 [0132] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o senaglinide/nateglinida.

[0133] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un sensibilizador de insulina de tiazolidinadionas, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174 o los compuestos descritos en WO 97/41097 (DRF-2344), WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 and WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), que se incorpora aquí por referencia.
45

[0134] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con un sensibilizador de insulina, por ejemplo, tal como GI 262570; YM-440; MCC-555; JTT-501; AR-H039242; KRP-297; GW-409544, CRE- 16336; AR-H049020; LY510929; MBX-102; CLX-0940; GW-501516 o los compuestos descritos en WO 99/19313 (NN622/DRF-2725), WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan aquí por referencia.
50 55

[0135] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

60 [0136] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de glucógeno-fosforilasa, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 97/09040 (Novo Nordisk A/S).

[0137] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio ATP-dependiente de las β -células pancreáticas, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.
65

[0138] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con nateglinida.

5 [0139] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antihiperlipidémico o un agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrocil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

10 [0140] Además, los compuestos según la invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes de regulación de apetito. Tales agentes pueden ser seleccionados del grupo que consiste en antagonistas de CART (transcrito regulado por anfetamina y cocaína), antagonistas de NPY (neuropéptidos Y), agonistas de MC3 (melanocortina 3), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factores de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factores de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de enlace de factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, β 3 agonistas adrenérgicos tales como CL-316243; AJ-9677; GW-0604; LY362884; LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), agonistas de MCH (hormona melanocito concentrante), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de reabsorción de serotonina (fluoxetina, seroxat o citalopram), inhibidores de reabsorción de serotonina y de norepinefrina, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactógeno de placenta, compuestos de liberación de hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona de liberación de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína desacoplante 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (dopamina) (bromocriptina; dorexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, agonistas de moduladores de RXR, TR β , agentes de estimulación del sistema nervioso central (CNS) adrenérgicos, inhibidores de AGRP (proteína relacionada de acutí), H3 antagonistas de histamina tales como aquellos descritos en WO 00/42023, WO 00/63208 y WO 00/64884, que se incorporan aquí por referencia, exendina-4, agonistas de GLP-1, factor ciliar neurotrófico y oxintomodulina. Otros agentes antiobesidad son anfebutamona (antidepresivo), topiramato (anticonvulsionante), ecopipam (antagonista de dopamina D1/D5) y naltrexona (antagonista opioide). [0141] En una forma de realización de la presente invención, el agente antiobesidad es leptina.

30 [0142] En una forma de realización de la presente invención, el agente antiobesidad es un inhibidor de reabsorción de serotonina y de norepinefrina, por ejemplo, sibutramina.

[0143] En una forma de realización de la presente invención, el agente antiobesidad es un inhibidor de lipasa, por ejemplo, orlistat.

35 [0144] En una forma de realización de la presente invención, el agente antiobesidad es un agente de estimulación del sistema nervioso central (CNS) adrenérgico, por ejemplo, dexamfetamina, anfetamina, fentermina, mazindol fendimetracina, dietilpropión, fenfluramina o dexfenfluramina.

40 [0145] Además, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Ejemplos de agentes antihipertensivos son β -bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ECA (enzima de conversión de la angiotensina) tales como benazeprilo, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueantes de canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y α -bloqueantes tales como doxazosin, urapidil, prazosin y terazosina. Además, puede hacerse referencia a Remington: *The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed.. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.*

[0146] En una forma de realización de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina, derivados insulínicos o análogos de insulina.

50 [0147] En una forma de realización de la invención, la insulina es un derivado insulínico seleccionado del grupo que consiste en insulina humana B29-N^ε-miristoil-des(B30), insulina humana B29-N^ε-palmitoildes(B30), insulina humana B29-N^ε-miristoil, insulina humana B29-N^ε-palmitoil, insulina humana B28-N^ε-miristoil Lys^{B28}Pro^{B29}, insulina humana B28-N^ε-palmitoil Lys^{B28}Pro^{B29}, insulina humana B30-N^ε-miristoil-Thr^{B29}Lys^{B30}, insulina humana B30-N^ε-palmitoil-Thr^{B29}Lys^{B30}, insulina humana B29-N^ε-(n-palmitoil-γ-glutamil)-des(B30), insulina humana B29-N^ε-(N-litocolil-γ-glutamil)-des(B30), insulina humana B29-N^ε-(ω-carboxiheptadecanoil)-des(B30) y insulina humana B29-N^ε-(ω-carboxiheptadecanoil).

[0148] En otra forma de realización de la invención, el derivado insulínico es insulina humana B29-N^ε-miristoildes(B30).

60 [0149] En otra forma de realización de la invención, la insulina es una insulina estabilizada por ácido. La insulina estabilizada por ácido se puede seleccionar de análogos de insulina humana con una de las siguientes sustituciones de residuo de aminoácido:

A21G
A21G, B28K, B29P
65 A21G, B28D
A21G, B28E

A21G, B3K, B29E
 A21G, desB27
 A21G, B9E
 A21G, B9D
 5 A21G, B10E insulina.

[0150] En otra forma de realización de la invención, la insulina es un análogo de insulina. El análogo de insulina puede ser seleccionado del grupo que consiste en: un análogo donde posición 828 es Asp, Lys, Leu, Val, o Ala y posición B29 es Lys o Pro; y insulina humana des(B28-B30), des(B27), o des(B30).

[0151] En otra forma de realización, el análogo es un análogo de insulina humana donde posición B28 es Asp o Lys, y posición B29 es Lys o Pro.

[0152] En otra forma de realización, el análogo es insulina humana des(B30);

[0153] En otra forma de realización, el análogo de insulina es un análogo de insulina humana donde posición B28 es Asp.

[0154] En otra forma de realización, el análogo es un análogo donde posición B3 es Lys y posición B29 es Glu o Asp.

[0155] En otra forma de realización, el derivado de GLP-1 que se debe emplear en combinación con un compuesto de la presente invención se refiere a GLP-1 (1-37); exendina-4(1-39), fragmentos insulíntrópicos, sus análogos insulíntrópicos de estos y derivados insulíntrópicos de estos. Fragmentos insulíntrópicos de GLP-1 (1-37) son péptidos insulíntrópicos para que la secuencia entera se pueda encontrar en la secuencia de GLP-1 (1-37) y donde al menos un aminoácido terminal ha sido eliminado. Ejemplos de fragmentos insulíntrópicos de GLP-1 (1-37) son GLP-1 (7-37) donde los residuos de aminoácidos en las posiciones 1-6 de GLP-1 (1-37) han sido eliminados, y GLP-1(7-36) donde los residuos de aminoácidos en la posición 1-6 y 37 de GLP-1(1-37) han sido eliminados. Ejemplos de fragmentos insulíntrópicos de exendina-4(1-39) son exendina-4(1-38) y exendina-4(1-31). La propiedad insulíntrópica de un compuesto se puede determinar por ensayos *in vivo* o *in vitro* bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar para un animal y controlando la concentración de insulina en el tiempo. Análogos insulíntrópicos de GLP-1 (1-37) y exendina-4(1-39) se refieren a las moléculas respectivas donde uno o más de los residuos de aminoácidos han sido intercambiados por otros residuos de aminoácidos y/o donde uno o más residuos de aminoácidos han sido eliminados y/o donde uno o más residuos de aminoácidos han sido añadidos con la condición de que dicho análogo bien es insulíntrópico o es un profármaco de un compuesto insulíntrópico. Ejemplos de análogos insulíntrópicos de GLP-1 (1-37) son, por ejemplo, Met⁸-GLP-1 (7-37) donde la alanina en la posición 8 ha sido sustituida por metionina y los residuos de aminoácidos en la posición 1 a 6 han sido eliminados, y Arg³⁴-GLP-1(7-37), donde la valina en la posición 34 ha sido sustituida con arginina y los residuos de aminoácidos en la posición 1 a 6 han sido eliminados. Un ejemplo de un análogo insulíntrópico de exendina-4(1-39) es Ser²Asp³-exendina-4(1-39) donde los residuos de aminoácidos en la posición 2 y 3 ha sido sustituidos con serina y ácido aspártico, respectivamente (este análogo particular también se conoce en la técnica como exendina-3). Derivados insulíntrópicos de GLP-1 (1-37); exendina-4(1-39) y análogos de estos son aquellos que la persona experta en la técnica considera que son derivados de estos péptidos, es decir, que tienen al menos un sustituyente que no está presente en la molécula de péptido progenitora con la condición de que dicho derivado bien es insulíntrópico o es un profármaco de un compuesto insulíntrópico. Ejemplos de sustituyentes son amidas, carbohidratos, grupos alquilo y sustituyentes lipofílicos. Ejemplos de derivados insulíntrópicos de GLP-1 (1-37); exendina-4(1-39) y sus análogos son GLP-1 (7-36)-amida, Arg³⁴, Lys²⁸(N^ε-(γ-glu(N^α-hexadecanoil))) -GLP-1(7-37) y Tyr³¹-exendina-4(1-31)-amida. Otros ejemplos de GLP-1 (1-37); exendina-4(1-39), fragmentos insulíntrópicos, sus análogos insulíntrópicos de estos y derivados insulíntrópicos de estos se describen en WO 98/08871, WO 99/43706, US 5424286 y WO 00/09666.

[0156] En otro aspecto de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados arriba, por ejemplo, en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

[0157] Se debe entender que cualquier combinación adecuada de los compuestos según la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos mencionados arriba y opcionalmente una o más sustancias activas adicionales se consideran que están dentro del alcance de la presente invención. En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica según la presente invención comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; un compuesto de la invención en combinación con una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

[0158] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se describe en este caso para uso como un medicamento.

[0159] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se describe en este caso en la preparación de un medicamento que se puede usar en el tratamiento diabetes tipo 2.

5 [0160] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se describe en este caso en la preparación de un medicamento que se puede usar en el tratamiento de una condición o trastorno, seleccionado de un trastorno metabólico, reducción de glucosa en sangre, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, síndrome ovárico poliquístico, glucosa en ayunas alterada (IFG), diabetes tipo I, demora de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes tipo II, demora de la progresión de diabetes tipo II no insulino dependiente a diabetes tipo II insulino dependiente, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, tratamiento o profilaxis de obesidad, reducción de toma alimenticia, regulación de apetito, regulación comportamiento de alimentación y aumento de la secreción de enteroincretinas.

15 [0161] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se describe en este caso en la preparación de un medicamento que se puede usar en el tratamiento de una condición o trastorno seleccionado de lo siguiente: un trastorno metabólico, reducción de glucosa en sangre, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, síndrome ovárico poliquístico, glucosa en ayunas alterada (IFG), diabetes tipo I, demora de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes tipo II, demora de la progresión de diabetes tipo II no insulino dependiente a diabetes tipo II insulino dependiente, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, tratamiento o profilaxis de obesidad, reducción de toma alimenticia, regulación de apetito, regulación de comportamiento de alimentación y aumento de la secreción de enteroincretinas.

Composiciones farmacéuticas

25 [0162] Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solo o en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes, en dosis múltiples o bien únicas. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con portadores farmacéuticamente aceptables o diluyentes al igual que cualquier otros adyuvantes conocidos y excipientes conforme a técnicas convencionales tales como aquellas descritas en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.*

30 [0163] Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas específicamente para administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópico, parenteral y transdérmico (incluyendo sublingual y bucal), intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parental (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa), la vía oral se prefiere. Se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición general y edad del sujeto a ser tratado, la naturaleza de la condición a ser tratada y la sustancia activa elegida.

35 [0164] Composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólida tales como cápsulas blandas o duras, comprimidos, tabletas, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Donde apropiado, puede prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se puede formular para proporcionar liberación controlada de la sustancia activa tal como liberación prolongada o sostenida según métodos bien conocidos en la técnica.

[0165] Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleaginosas, jarabes y elixires.

45 [0166] Composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones al igual que polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones estériles inyectables o dispersiones antes de uso. Formulación inyectable de depósito se contemplan también como que están dentro del campo de la presente invención.

50 [0167] Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, esprays, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dermales, implantes, etc.

[0168] Una dosificación oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de masa corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de masa corporal al día, y más preferido de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de masa corporal al día administrado en una o más dosificaciones tal como 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la condición tratada y cualquier enfermedad concomitante a ser tratada y otros factores evidente a los expertos en la técnica.

60 [0169] Las formulaciones pueden convenientemente ser presentadas en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para administración oral una o más veces al día tal como 1 a 3 veces al día puede contener de 0,05 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, y más preferido de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

65

[0170] Para vías parenterales tales como intravenoso, intratecal, intramuscular y administración similar, típicamente dosis están en a la orden de sobre medio la dosis empleado para administración oral.

5 [0171] Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal derivada farmacéuticamente aceptable. Ejemplos son una sal de adición ácida de un compuesto con la utilidad de una base libre y una sal de adición de base de un compuesto con la utilidad de un ácido libre. El término sales farmacéuticamente aceptables se refiere a sales no-tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente al reaccionar la base libre con un ácido inorgánico u orgánico adecuado o al reaccionar el ácido con una base inorgánica u orgánica adecuada. Cuando un compuesto según la presente invención contiene una base libre tales sales se preparan en una manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto según la presente invención contiene un ácido libre tales sales se preparan en una manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable. Sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo-hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como ión sodio o amonio. Otras sales que son no farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente invención y estas formar otro aspecto de la presente invención.

20 [0172] Para administración parenteral, soluciones de los compuestos nuevos de la fórmula (I) en solución estéril acuosa, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o de cacahuete pueden emplearse. Tales soluciones acuosas deberían ser adecuadamente tamponadas si es necesario y el diluyente líquido isotónico primero restituido con solución salina suficiente o glucosa. Las soluciones acuosas son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal y subcutánea. Los medios estériles acuosos empleados están todos fácilmente disponibles por técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

25 [0173] Portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o productos de relleno, solución estéril acuosa y varios solventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminos de ácido graso, polioxietileno y agua. De forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos nuevos de la presente invención y los portadores farmacéuticamente aceptables se administran luego fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones pueden convenientemente presentarse en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica de farmacia.

35 [0174] Formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades específicas tales como cápsulas o comprimidos, cada una con una cantidad predeterminada de la sustancia activa y que puede incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones por vía oral disponibles pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido no acuoso o acuoso, o un aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite.

40 [0175] Composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticas elegantes y sabrosos. Los comprimidos pueden contener la sustancia activa en la mezcla con excipientes no-tóxicos farmacéuticamente aceptables que se adecúan para la producción de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregadores, por ejemplo, almidón o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o se pueden revestir por técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato. Pueden también ser revestidos por las técnicas descritas en las patentes US n° 4,356,108, 4,166,452 y 4,265,874, incorporadas aquí como referencia, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

55 [0176] Formulaciones para uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina dura donde la sustancia activa se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o unas cápsulas de gelatina blanda donde la sustancia activa se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

60 [0177] Suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos en la mezcla con excipientes adecuados para la producción de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y chicle acacia; agentes dispersores o humectantes pueden ser una fosfatida natural tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquilo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, hepta-decaetil-eneoxicetanol, o productos de

5 condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxi-etileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán de polietileno. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina.

10 [0178] Suspensiones oleaginosas se pueden formular suspendiendo la sustancia activa en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como una parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente y agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

15 [0179] Polvos dispersables y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el compuesto activo en la mezcla con un agente dispersor o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes adecuados dispersores o humectantes y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados arriba. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes pueden también estar presentes.

20 [0180] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, una parafina líquida, o una mezcla de esta. Agentes adecuados emulsionantes pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, chicle acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y
25 productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxi-etileno. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes. Jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y aromatizante y agentes colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o estéril inyectable acuosa. Esta
30 suspensión se puede formular según métodos conocidos usando agentes dispersores o humectantes adecuados y agentes de suspensión anteriormente descritos. La preparación estéril inyectable puede también ser una solución estéril inyectable o suspensión en un diluyente no-tóxica parenteralmente aceptable o solvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos aceptables y solventes que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites estériles fijos se emplean convenientemente como
35 solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite blando fijo puede ser empleado usado mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

40 [0181] Las composiciones pueden estar también en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden preparar mediante la mezcla del fármaco con un excipiente adecuado no-irritante que es sólido a temperaturas comunes pero líquido a temperatura rectal y así se funde en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y glicoles de polietileno, por ejemplo.

45 [0182] Para uso tópico, cremas, pomadas, gelatinas, soluciones de suspensiones, etc., con los compuestos de la presente invención se contemplan. Con motivo de esta aplicación, aplicaciones tópicas deben incluir lavados de boca y gargarismos.

50 [0183] Los compuestos de la presente invención pueden también ser administrados en forma de sistemas de entrega de liposoma, tales como vesículas pequeñas unilamelares, vesículas grandes unilamelares y vesículas multilamelares. Liposomas se pueden formar de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

[0184] Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o solventes comunes orgánicos. Tales solvatos se abarcan también dentro del campo de la presente invención.

55 [0185] Así, en otra forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto según la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes, o diluyentes.

60 [0186] Si un portador sólido se usa para administración oral, la preparación puede ser en tabletas, colocado en una cápsula de gelatina dura en polvo o forma de granulado o esta puede estar en forma de una tableta o gragea. La cantidad de portador sólido variará mucho, pero usualmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si un portador líquido se usa, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido estéril inyectable tal como una suspensión líquida acuosa o no acuosa o solución.

65 [0187] Una pastilla típica que se puede preparar por técnicas de disposición en tabletas convencional puede contener:

Núcleo:	
Compuesto activo (como compuesto libre o derivado de sal)	5,0 mg
Lactosum Ph. Eur.	67,8 mg
Celulosa, microcrist. (Avicel)	31,4 mg
Amberlite® IRP88*	1,0 mg
Magnesii stearas Ph. Eur.	q.s.
Recubrimiento:	
Hidroxiopropilo metilcelulosa	aprox. 9 mg
Mywacett 9-40 T**	aprox. 0,9 mg
* potasio de polacrilina NF, desintegante de pastilla, Rohm y Haas.	
** monoglicérido acilado usado como plastificante para recubrimiento pelicular.	

[0188] Si se desea, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un compuesto según la presente invención en combinación con otras sustancias activas tales como las descritas en el precedente.

- 5 [0189] La presente invención también proporciona un método para la síntesis de compuestos útiles como productos intermedios en la preparación de compuestos de métodos de la fórmula (I) para la preparación de compuestos de la fórmula (I). Los compuestos se pueden preparar fácilmente según los esquemas de reacción siguientes (en los que todas las variables son tal y como se define antes, a menos que así se especifique) usando materias primas fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, es también posible aprovechar variantes que son conocidas por aquellos de habilidad común en esta técnica, pero no se mencionan con mayor detalle.

Métodos farmacológicos

Ensayo de actividad de glucoquinasa (I)

- 15 [0190] La actividad de glucoquinasa se evalúa espectrométricamente acoplada a deshidrogenasa de 6-fosfato de glucosa para determinar activación de compuesto de glucoquinasa. El ensayo final contiene 50 mM de HEPES, pH 7,1, 50 mM de KCl, 5 mM de MgCl₂, 2 mM de ditioneitol, 0,6 mM de NADP, 1 mM de ATP, 0,195 μM de G-6-P dehidrogenasa (de Roche, 127 671), 15 nM de glucoquinasa humana recombinante. La glucoquinasa es glucoquinasa de hígado humano truncada N-terminalmente con un N-terminal marcado con His ((His)₈-VEQILA.....Q466Q466) y se expresa en *E.coli* como una proteína soluble con actividad enzimática comparable a hígado extraído GK.

- 25 [0191] La purificación de glucoquinasa humana marcada con His (hGK) fue realizada de la siguiente manera: el granulado celular de 50 ml de cultivo de *E. coli* fue resuspendido en 5 ml de tampón de extracción A (25 mM de HEPES, pH 8,0, 1 mM de MgCl₂, 150 mM de NaCl, 2 mM de mercaptoetanol) con adición de 0,25 mg/ml lisozima y 50 μg/ml azida sódica. Después de 5 minutos a temperatura ambiente 5 ml de tampón de extracción B (1,5 M de NaCl, 100 mM de CaCl₂, 100 mM de MgCl₂, 0,02 mg/ml de ADNsa 1, pastilla inhibidora de proteasa (Complete® 1697498):1 pastilla pr. 20 ml de tampón) se añadió. El extracto se centrifugó luego a 15.000 g durante 30 minutos. El sobrenadante resultante fue cargado en una columna 1 ml cromatografía de afinidad de quelato metálica (MCAC) cargada con Ni²⁺. La columna se lava con 2 volúmenes de tampón A con 20 mM de imidazol y el hGK marcado con His unido es posteriormente eluido usando un gradiente de 20 minutos de 20 a 500 mM de imidazol en el tampón A. Fracciones se examinan usando SD9 electroforesis en gel y fracciones con hGK (PM: 52 KDa) se agrupan. Finalmente, un paso de gelfiltración se usa para pulido final e intercambio de tampón. hGK con fracciones se cargan sobre una columna Superdex 75 (16/60) de gelfiltración y se eluye con tampón B (25 mM de HEPES, pH 8,0, 1 mM de MgCl₂, 150 mM de NaCl, 1 mM de ditioneitol). El hGK purificado se examina por electroforesis de gel SDS y espectrometría de masas MALDI y finalmente 20% de glicerol se añade antes de refrigeración. El rendimiento de 50 ml de cultivo de *E. coli* es generalmente aproximadamente 2-3 mg hGK con una pureza de >90%.

- 40 [0192] El compuesto que debe evaluarse se añade en el pocillo en concentración final 2,5% de DMSO en una cantidad suficiente para dar una concentración deseada de compuesto, por ejemplo, 1, 5, 10, 25 o 50 μM. La reacción comienza después de que glucosa se añade a una concentración final de 2, 5, 10 o 15 mM. El ensayo usa una placa UV de 96 pocillos y el volumen de ensayo final usado es 200 μl/pocillo. La placa se incuba a 25°C durante 5 min y cinética se mide a 340 nm en SpectraMax cada 30 segundos durante 5 minutos. Los resultados para cada compuesto se expresan como la activación de pliegue de la actividad de glucoquinasa en comparación con la activación de la enzima de glucoquinasa en un ensayo sin compuesto después de haber sido sustraídos de un "blanco", que es sin enzima de glucoquinasa y sin compuesto. Los compuestos en cada uno de los ejemplos muestran activación de glucoquinasa en

este ensayo. Un compuesto, que a una concentración de o debajo de 30 μM da 1,5, actividad de glucoquinasa más alta de pliegue que el resultado del ensayo sin compuesto, se cree que es un activador de glucoquinasa.

5 [0193] La sensibilidad de glucosa de los compuestos se miden a una concentración de compuesto de 10 μM y a concentraciones de glucosa de 5 y 15 mM.

Ensayo de actividad de glucoquinasa (II)

Determinación de deposición de glicógeno en los hepatocitos de rata aislados:

10

[0194] Hepatocitos se aíslan de ratas alimentadas *ad libitum* por una técnica de perfusión en dos etapas. Viabilidad celular, evaluada por exclusión del azul de tripano, es consistentemente mayor que 80%. Células se colocan sobre placas revestidas con colágeno de 96 pocillos en medio basal (medio 199 (5,5 mM de glucosa) complementado con 0,1 μM de dexametasona, 100 unidades/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomocina, 2 mM de L-glutamina y 1 nM de insulina) con 4 % de FCS a una densidad celular de 30,000 células/pocillo. El medio se sustituye con medio basal 1 hora después de preparación de placas inicial para eliminar células muertas. El medio se cambia después de 24 horas a medio basal complementado con 9,5 mM de glucosa y 10 nM de insulina para inducir síntesis de glicógeno, y experimentos se realizan el día siguiente. Los hepatocitos son lavados dos veces con tampón A (117,6 mM de NaCl, 5,4 mM de KCl, 0,82 mM de Mg_2O_4 , 1,5 mM de KH_2PO_4 , 20 mM de HEPES, 9 mM de NaHCO_3 , 0,1% p/v de HSA, y 2,25 mM de CaCl_2 , pH 7,4 a 37°C) precalentado (37°C) e incubado en 100 μl de tampón a con 15 mM de glucosa y concentraciones en aumento del compuesto de prueba, tal como, por ejemplo, 1, 5, 10, 25, 50 o 100 μM , durante 180 minutos. Contenido de glicógeno se mide usando procedimiento estándar (Agius, L.*et al*, *Biochem J.* 266, 91-102 (1990). Un compuesto, que cuando se usa en este ensayo da un significativo aumento en el contenido de glicógeno en comparación con el resultado del ensayo sin compuesto, se cree que tiene actividad en este ensayo.

25

Ensayo de actividad de glucoquinasa (III)

Estimulación de secreción de insulina por activadores de glucoquinasa en células INS-1E

30

[0195] La glucosa sensible a línea β -celular INS-1E se cultiva como se describe por Asfari M *et al.*, *Endocrinology*, 130, 167-178 (1992). Las células se siembran luego en placas de 96 pocillos de cultivo celular y crecen a una densidad de aproximadamente 5×10^4 por pocillo. Estimulación de secreción de insulina dependiente de glucosa se evalúa por incubación durante 2 horas en tampón de Krebs Ringer Hepes a concentraciones de glucosa de 2,5 a 15 mM con o sin adición de compuestos de activación de glucoquinasa en concentraciones de, por ejemplo, 1, 5, 10, 25, 50 o 100 μM , y los sobrenadantes recogidos para mediciones de concentraciones de insulina por ELISA (n= 4). Un compuesto, que cuando se usa en este ensayo da un significativo aumento en la secreción de insulina en la respuesta para glucosa en comparación con el resultado del ensayo sin compuesto, se cree que tiene actividad en este ensayo.

35

40

[0196] Todas las referencias, incluyendo publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas aquí son por la presente incorporadas como referencia a la misma extensión como si cada referencia fuera individualmente y específicamente indicada para ser incorporada como referencia y se establece en su totalidad en este documento (a la extensión máxima permitida por ley).

45

[0197] Cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de estos se abarca por la invención a menos que se indique lo contrario aquí o de otra manera claramente se contradiga por contexto.

50

[0198] El uso de los términos "un", "una", "el" y "la" y referentes similares en el contexto de descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se debe interpretar para cubrir el singular y el plural, a menos que se indique lo contrario aquí o claramente se contradiga por contexto.

55

[0199] Los términos "comprendiendo", "teniendo", "incluyendo" y "conteniendo" son para ser interpretados como términos abiertos (es decir, significado incluido, pero no limitado a) a menos que se indique lo contrario y deberían leerse como abarcando las frases "consistiendo", "sustancialmente comprendido de" y "que consiste esencialmente de" (p. ej., donde una descripción de una composición "comprendiendo" un ingrediente particular se hace, se debe entender que la invención también proporciona una composición de otra manera idéntica caracterizada por el hecho de que, en la parte pertinente, consiste esencialmente del ingrediente y (independientemente) de una composición que consiste solamente del ingrediente).

60

[0200] Recitación de intervalos de valores aquí se destina meramente a servir de método de estenografía de referencia individualmente a cada valor separado que entra en el intervalo, a menos que se indique lo contrario aquí, y cada valor separado se incorpora en la especificación como si fuera recitado individualmente aquí. A menos que de otra manera se declare, todos los valores exactos proporcionados aquí son representativos de valores próximos correspondientes (p. ej., todos los valores exactos ejemplares provistos con respecto a un factor particular o medición se pueden considerar

que también proporcionan una medición próxima correspondiente, modificado por "aproximadamente" cuando apropiado).

5 [0201] Todos los métodos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario aquí o de otra manera claramente se contradiga por contexto.

10 [0202] El uso de cualquier y todos los ejemplos, o lenguajes ejemplares (p. ej., "tal como") proporcionados aquí, se destina meramente para ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el ámbito de la invención a menos que de otra manera se reivindique. Ningún lenguaje en la especificación debería ser interpretado como indicando cualquier elemento no reivindicado como esencial a la práctica de la invención.

[0203] La citación e incorporación de documentos de patentes se hace aquí por conveniencia solo y no refleja cualquier vista de la validez, patentabilidad y/o ejecutabilidad de tales documentos de patente.

15 Ejemplos

[0204] Las abreviaturas usadas en los esquemas y los ejemplos son de la siguiente manera:

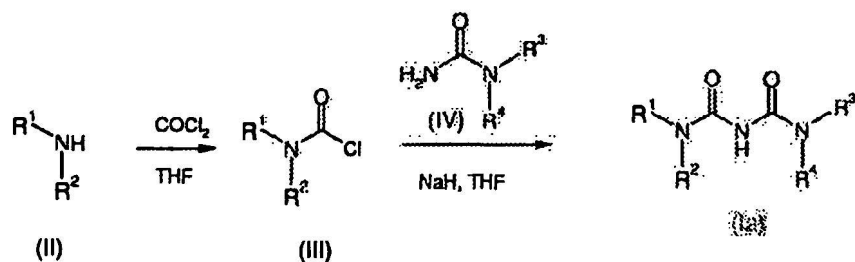
20 d = día(s)
g = gramo(s)
h = hora(s)
MHz = megahertzio
L = litro(s)
M = molar
25 mg = miligramo(s)
min = minuto(s)
mL = mililitro(s)
mM = milimolar
mmol = milimol(s)
30 mol = mol(es)
N = normal
ppm = partes por millón
i.v. = intravenoso
m/z = proporción de masa de carga
35 pf = punto de fusión
MS = espectrometría de masas
HPLC = cromatografía en fase líquida de alta presión
HPLC-MS = cromatografía en fase líquida de alta presión - espectrometría de masas
R.M.N. = espectroscopia de resonancia magnética nuclear
40 p.o. = por oral
Rt = tiempo de retención
rt = temperatura ambiente
s.c. = subcutáneo
TLC = cromatografía en capa fina
45 BuOK = terc-butóxido de potasio
Boc = tert-butiloxcarbonilo
CDI = carbonildiimidazol
DBU = 1,8-diazabido[5,4,01-undec-7-on
DCM (CH₂Cl₂) = diclorometano, metilenocloruro
50 DHOBt = 3,4-Dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzofiazina
DIC = 1,3-diisopropil carbodiimida
DCC = 1,3-diciclohexil carbodiimida
DIEA = N,N diisopropiletilamina
DIPEA = N,N diisopropiletilamina
55 DMA = N,N dimetilacetamida
DMAP = 4-(N,N dimetilamino)piridina
DMF = N,N dimetilformamida
DMF = N,N dimetilformamida
DMPU = N,N' dimetilpropileneurea, 1,3-dimetil-2-oxohoxahidropirimidina
60 EDAC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida hidrocioruro
Et₂O = éter dietílico
EtOAc = acetato de etilo
HMPA = triamida de ácido hexametilfosfórica
HOBt = N hidroxibenzotriazola
65 HOAt = 7-aza-1-hidroxibenzotriazola
LAH, (LiAlH₄) = litio-aluminio hidruo

- LDA = diisopropilamida de litio
 MeCN = acetonitrilo
 MeOH = metanol
 NMP = N-metilpirrolidin-2-ona
 5 NaH = hidruro sódico
 NH₂ OH = hidroxilamina
 PyBroP = hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio
 TEA (Et₃N) una trietilamina
 TFA = ácido trifluoroacético
 10 THF = tetrahidrofurano
 CDCl₃ = cloroformo de deuterio
 CD₃OD = metanol de tetradeuterio
 DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido de hexadeuterio
- 15 R.M.N.
- [0205] Espectros de R.M.N. de protón se registraron a temperatura ambiente usando un Brucker Avance DPX 200 (200 MHz), Brucker Avance DPX 300 (300 MHz) y Brucker Avance DPX 400 (400 MHz) con tetrametilsilano como un estándar interno. Cambios químicos (δ) se dan en el ppm
- 20 HPLC-MS
- [0206] La siguiente instrumentación se usa:
- 25 bomba de recipiente Hewlett Packard series 1100 G1312A
 Compartimento de columna Hewlett Packard series 1100
 Diodo detector de red Hewlett Packard series 1100 G1315A DAD
 Hewlett Packard series 1100 MSD
 Detector de dispersión de luz vaporizable Sedere 75
- 30 El instrumento se controla por software HP Chemstation.
 La bomba de HPLC se conecta a dos depósitos de eluyente con:
 Método A: 0,01% de TFA en agua
 Método B: 0,01% de TFA en acetonitrilo
- 35 El análisis se realiza a 40 °C inyectando un volumen apropiado de la muestra (preferiblemente 1 μ l) sobre la columna que se eluye con un gradiente de acetonitrilo. Las condiciones de HPLC, ajustes de detector y ajustes de espectrómetro de masas usados se dan en la siguiente tabla.
- | | | |
|----|-------------------------------|---|
| 40 | Columna | Waters Xterra MS C-18 X 3 mm identidad 5 μ m |
| | Gradiente | 5% -100% acetonitrilo lineal durante 7.5 min a 1.5 mL/min |
| | Detección | 210 nm (salida analógica de papá) |
| | ELS (salida analógica de ELS) | |
| | MS | modo de ionización API-ES |
| | Exploración | 100-1000 amu paso 0.1 amu |
- 45 [0207] Después del DAD, el flujo se divide produciendo aproximadamente 1 mL/min en el ELS y 0,5 mL/min en el MS.
- GENERAL
- 50 [0208] Los siguientes ejemplos y procedimientos generales se refieren a compuestos intermedios y productos finales para la fórmula general (I) identificada en la especificación y en síntesis de esquemas. La preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención se describe en detalle usando los siguientes ejemplos. Ocasionalmente, la reacción no puede ser aplicable como se describe para cada compuesto incluido en el ámbito de la invención descrita. Los compuestos para que esto ocurra serán fácilmente reconocidos por aquellos expertos en la técnica. En estos casos, las reacciones pueden realizarse exitosamente por modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, que es, por protección apropiada de grupos de interferencia, por cambio a otros reactivos convencionales, o por modificación de rutina de condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones descritas aquí o de otra manera convencional serán aplicables a la preparación de los compuestos correspondientes de la invención. En todos los métodos preparatorios, todas las materias primas se conocen o se pueden preparar por un experto en la técnica en analogía con la preparación de compuestos similares conocidos o por los procedimientos generales de A a G descritos aquí. Las estructuras de los compuestos se confirman por bien por resonancia magnética nuclear (NMR) y/o por HPLS-MS.
- 60

Esquemas de reacción generales

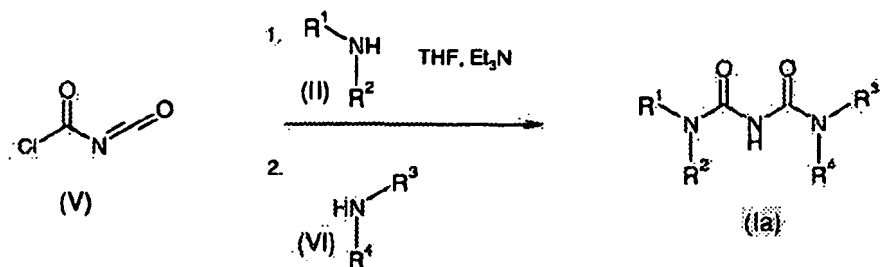
[0209] Los compuestos de la fórmula (I) según la invención donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se definen en la fórmula (I) se pueden preparar como descritos en el esquema 1 y esquema 2. La materia prima puede ser bien compuestos comercialmente disponibles o compuestos que pueden ser preparados siguiendo procedimientos descritos en la literatura o preparados como se describe en los ejemplos pertinentes y procedimientos generales. En el esquema 1, una amina secundaria de estructura general (II) se puede tratar con fosgeno o análogo relacionado (por ejemplo, trifosgeno, diimidazola de carbonilo, etc.) en un solvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano. El producto carbamoil cloruro (III) se puede tratar con el anión preparado vía reacción de urea (IV) e hidruro de sodio (*J. Org. Chem.* 1973, 38, 3868) para dar compuestos de la fórmula general (Ia).

Esquema 1



[0210] En el esquema 2, clorocarbonil isocianato se puede tratar consecutivamente con aminas (II) y (VI) en un solvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano para dar compuestos de estructura general (I). (*Tetrahedron* 1993, 49, 3227).

Esquema 2



20 Procedimientos generales

Procedimiento general 1

[0211] Para urea (IV) (esquema 1) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (1-3 equivalentes) y la mezcla reactiva se agitó durante 50 min a temperatura ambiente. El carbamoil cloruro (III) fue luego añadido (enfriamiento de baño de hielo usado durante adición) y la mezcla fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se añadió a 0,5 ml de agua, fue añadido parcialmente concentrado al vacío y agua (2ml) y etil acetato (10ml). El material no soluble fue filtrado y el estrato orgánico se recogió y se concentró al vacío. El producto bruto fue luego disuelto en tetrahidrofurano y purificado por cromatografía para dar el producto deseado (Ia) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se definen en la fórmula (Ia).

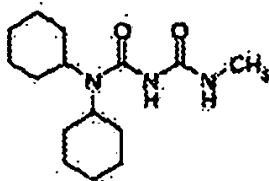
Procedimiento general 2

[0212] Para compuesto (V) (esquema 2) (disponible comercialmente) en tetrahidrofurano a $-20-0^\circ\text{C}$ fue añadido amina (II) y trietilamina. Después de 20 min, amina (VI) fue añadida y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente sobre 3h. La mezcla reactiva fue parcialmente concentrada. El producto bruto se disolvió luego en tetrahidrofurano y se purificó por LCMS al producto deseado (Ia) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se definen en la fórmula (Ia).

Ejemplo 1

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-metil biuret

[0213]



5 [0214] Preparado como se describe en procedimiento general 1. Para metil urea (0,24g) en tetrahidrofurano se añadió
 hidruro de sodio (22mg de 60% en el aceite) y la mezcla reactiva se agitó durante 50 min a temperatura ambiente.
 Diciclohexil carbamoil cloruro (0,8g) se añadió luego (enfriamiento de baño de hielo usado durante adición) y la mezcla
 fue agitada durante toda la noche. La mezcla reactiva se añadió luego a 0,5ml de agua, parcialmente concentrado al
 10 vacío y agua (2mL) y acetato de etilo (10mL) se añadió. El material no soluble se quitó por filtración y el estrato orgánico
 se recogió y se concentró al vacío. Una alícuota del crudo se disolvió luego en THF y se purificó por preparatorio LCMS
 para dar el producto deseado (8mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,10-1,90 (m, 20H), 2,33 (d, 3H), 3,22-3,40 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

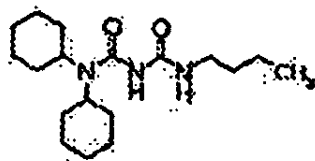
HPLC-MS : m/z = 28,1 (M+1)

15

Ejemplo 2

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-butil biuret

20 [0215]

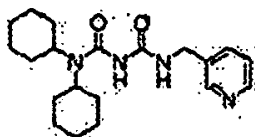


25 [0216] Preparado como se describe en procedimiento general 1 usando diciclohexil carbamoil cloruro y butil urea.
 HPLC-MS (método A): m/z = 324,2 (M+1)

Ejemplo 3

30 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(3-piridilmetil) biuret

[0217]



35

[0218] Preparado como se describe en procedimiento general 1 usando diciclohexil carbamoil cloruro y 1-(3-piridilmetil)
 urea.

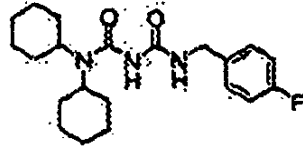
HPLC-MS (método B): m/z = 359,2 (M+1)

40

Ejemplo 4

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(4-fluorobencil) biuret

45 [0219]



[0220] Preparado como se describe en procedimiento general 1 usando diciclohexil carbamoil cloruro y 4-fluorobencil urea.

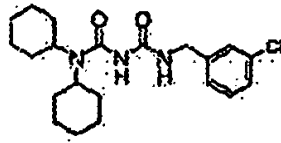
5 HPLC-MS (método A): m/z = 376,2 (M+1)

Ejemplo 5

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(3-clorobencil) biuret

10

[0221]



15 [0222] Preparado como se describe en procedimiento general 1 usando diciclohexil carbamoil cloruro y 3-clorobencil urea.

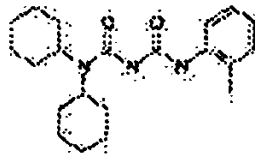
HPLC-MS (método A): m/z = 392,2 (M+1)

Ejemplo 6

20

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(o-tolil) biuret

[0223]



25

[0224] Preparado como se describe en procedimiento general 1 usando diciclohexil carbamoil cloruro y o-tolilurea.

HPLC-MS (método A): m/z = 358,2 (M+1)

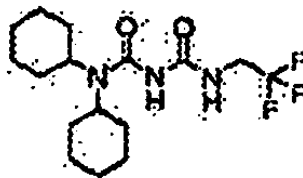
Ejemplo 7

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroetil) biuret

30

[0225]

35



[0226] Preparado como se describe n procedimiento general 1 usando diciclohexil carbamoil cloruro y N-2,2,2-trifluoroetilurea.

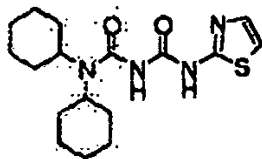
40 HPLC-MS (método A): m/z = 350,1 (M+1)

Ejemplo 8

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil) biuret

45

[0227]

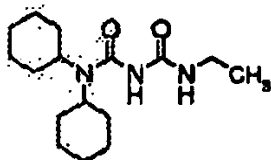


- 5 [0228] Preparado como se describe procedimiento general 2. Para clorocarbonil isocianato (0,2g) en tetrahidrofurano a -20- 0°C se añadió dicitohexilamina (1 equivalente) y trietilamina (0.27mL). Después de 20 min 2-aminothiazol (0,2g) se añadió y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente sobre 3h y se agitó supervisada a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue parcialmente concentrada. El producto bruto se disolvió luego en tetrahidrofurano y se purificó por cromatografía flash (eluyente 20 diclorometano:1 metanol).
- 10 HPLC-MS (método A): m/z = 351,6 (M+1)

Ejemplo 9

- 15 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-etil biuret

[0229]

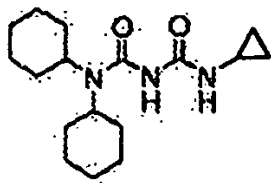


- 20 [0230] Preparado como se describe en procedimiento general 2 usando dicitohexilamina y etilamina.
HPLC-MS (método A): m/z = 296,7 (M+1)

Ejemplo 10

- 25 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-ciclopropil biuret

[0231]

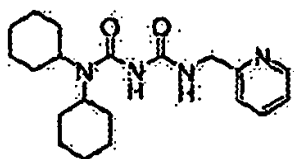


- 30 [0232] Preparado como se describe en procedimiento general 2 usando dicitohexilamina y ciclopropilamina.
HPLC-MS (método A): m/z =308,6 (M+1)

Ejemplo 11

- 35 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-piridilmetil) biuret

[0233]

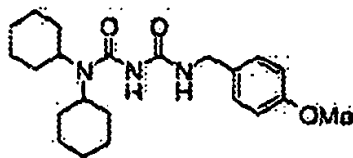


- 40 [0234] Preparado como se describe en procedimiento general 2 usando dicitohexilamina y 2-(aminometil)piridina.
HPLC-MS (método A): m/z = 359,7(M+1)

Ejemplo 12

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(4-metoxibencil) biuret

5 [0235]

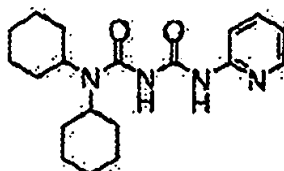


10 [0236] Preparado como se describe en procedimiento general 2 usando diciclohexilamina y 4-metoxibencilamina. HPLC-MS (método A): m/z= 388,6 (M+1)

Ejemplo 13

15 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-piridil) biuret

[0237]

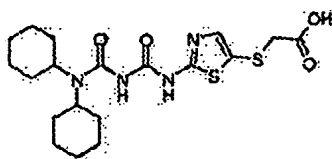


20 [0238] Preparado como se describe en procedimiento general 2 usando diciclohexilamina y 2-aminopiridina. HPLC-MS (método A): m/z=345,5 (M+1)

Ejemplo 14

25 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil-ácido acético) biuret

[0239]

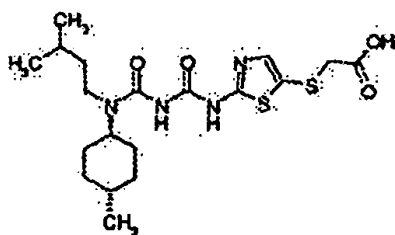


30 [0240] 1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil-ácido acético etil éster) biuret fue preparado como se describe en procedimiento general 2 y 3 usando clorocarbonil isocianato, diciclohexilamina y 2-aminotiazol-5-sulfanil ácido acético etil éster. Hidrólisis estérica usando hidróxido de sodio (1N) en metanol a temperatura ambiente proporcionó el compuesto del título. HPLC-MS (método A): m/z = 441, R_t = 2,29 min

Ejemplo 15

40 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-isobutil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret

[0241]

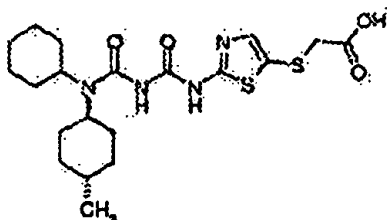


5 [0242] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret usando 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-isobutilamin, 2-aminotiazol-5-sulfanil ácido acético etil éster y clorocarbonil isocianato. HPLC-MS (método A): $m/z = 433$, $R_t = 2,35$ min

Ejemplo 16

10 1-(trans-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret

[0243]



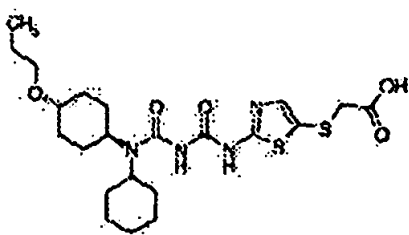
15 [0244] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret usando ciclohexil-(4-trans-metil-ciclohexil)-amina, 2-aminotiazol-5-sulfanil ácido acético etil éster y clorocarbonil isocianato. HPLGMS (método A): $m/z = 455$, $R_t = 2,43$ min

Ejemplo 17

20 1-(trans-propiloxiciclohexil)-1-ciclohexil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret

[0245]

25



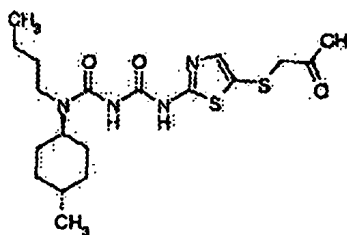
30 [0246] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret usando 1-(trans-4-etiloxiciclohexil)-1-ciclohexilamina, 2-aminotiazol-5-sulfanil ácido acético etil éster y clorocarbonil isocianato. HPLC-MS (método A): $m/z = 499$, $R_t = 2,28$ min

Ejemplo 18

35

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-butil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret

[0247]

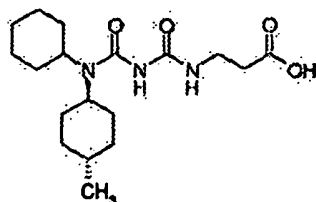


5 [0248] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret usando 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-butilamina, 2-aminotiazol-5-sulfanil ácido acético etil éster y clorocarbonil isocianato.
HPLC-MS (método A): $m/z = 429$, $R_t = 2,24$ min

Ejemplo 19

10 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(ácido propiónico) biuret

[0249]



15

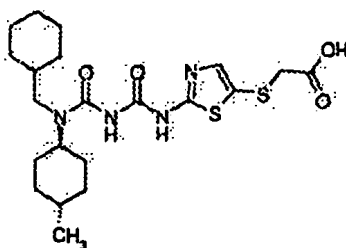
[0250] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret usando ciclohexil-(4-trans-metil-ciclohexil)-amina, 3-amino ácido propiónico etil éster y clorocarbonil isocianato.
HPLC-MS (método A): $m/z = 354$, $R_t = 2,03$ min

20

Ejemplo 20

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexilmetil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret

25 [0251]

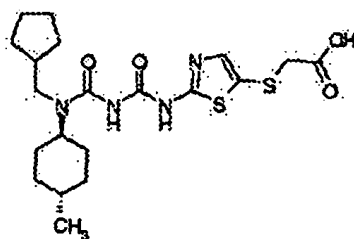


30 [0252] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret usando 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexilmetilamina, 2-aminotiazol-5-sulfanil ácido acético etil éster y clorocarbonil isocianato.
HPLC-MS (método A): $m/z = 469$, $R_t = 1,39$ min

Ejemplo 21

35 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclopentilmetil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret

[0253]

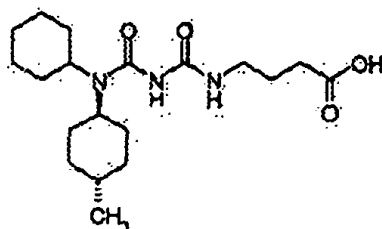


5 [0254] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret usando 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclopentilmetilamina, 2-aminotiazol-5-sulfanil ácido acético etil éster y clorocarbonil isocianato.
HPLC-MS (método A): m/z = 368, R_t = 2,09 min

Ejemplo 22

10 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(ácido butanoico) biuret

[0255]



15

[0256] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret usando ciclohexil-(4-trans-metil-ciclohexil)-aminas, 4-amino ácido butanoico etil éster y clorocarbonil isocianato.
HPLC-MS (método A): m/z = 368, R_t = 2,09 min

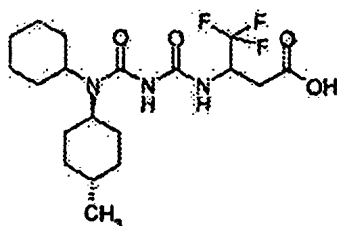
20

Ejemplo 23

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(1-trifluorometil ácido propiónico) biuret

25

[0257]



30

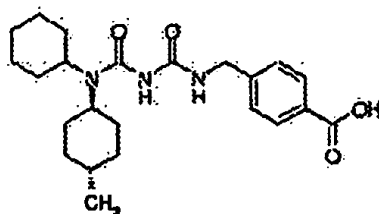
[0258] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5 sulfanil ácido acético) biuret usando ciclohexil(4-trans-metil-ciclohexil)-amina, 3-amino-2 ácido trifluoropropiónico etil éster y clorocarbonil isocianato.
HPLC-MS (método A): m/z = 422, R_t = 2,30 min

Ejemplo 24

35

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(metil-4 ácido carboxibenzoico) biuret

[0259]

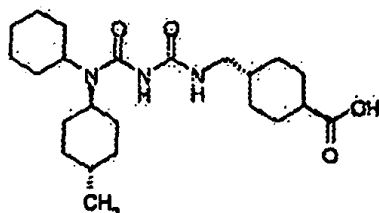


5 [0260] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanyl ácido acético) biuret usando ciclohexil-(4-trans-metil-ciclohexil)-amina, 4-aminometil ácido benzoico etil y clorocarbonil isocianato.
HPLC-MS (método A): m/z = 416, R_t = 2,31 min

Ejemplo 25

10 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(trans-4-carboxiciclohexilmetil) biuret

[0261]



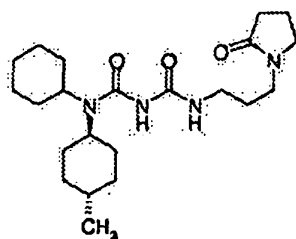
15 [0262] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe para 1,1-bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanyl ácido acético) biuret usando ciclohexil-(4-trans-metil-ciclohexil)-amina, 4-aminometil ácido ciclohexanoico etil éster y clorocarbonil isocianato.
HPLC-MS (método A): m/z = 422, R_t = 2,31 min

20

Ejemplo 26

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(pirrolidona-N-propil) biuret

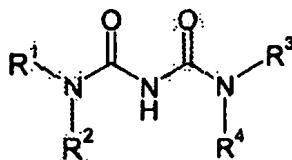
25 [0263]



30 [0264] El compuesto del título fue preparado de una manera similar como se describe en procedimiento general 2 usando ciclohexil-(4-trans-metil-ciclohexil)-amina, aminopropilpirrolidina y clorocarbonil isocianato.
HPLC-MS (método A): m/z = 407, R_t = 2,10 min

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



(I)

5

Donde R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, cicloalquenilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, heterocicloalquenilo C₃₋₈, aril-C₃₋₈ cicloalquilo fusionado, o heteroaril-C₃₋₈ cicloalquilo fusionado, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸;

10 R² es cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, heterocicloalquenilo C₃₋₈, aril-C₃₋₈ cicloalquilo fusionado o heteroaril-C₃₋₈ cicloalquilo fusionado, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹²;

15 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₆-alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;

20 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, C₃₋₈-heterociclilo-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₄-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₈-alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²¹;

25 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF₃; o

- -NR¹³R¹⁴; o

30 • alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₈ alcoxi, aril-C₁₋₆ alcoxi, ariloxi C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, heteroaril-C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆ alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₆ alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵; o

- -C(O)-R¹⁸, -S(O)₂-R¹⁸, -C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -(O)₂-NR¹⁷R¹⁸, -C₁₋₆-alquil-C(O)-NR¹⁷R¹⁸; o

40 R¹³ y R¹⁴ independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-C₁₋₆-alquilo, -C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, C(O)-C₁₋₆ alquilo-C(O)OH, -S(O)₂-C₁₋₆-alquilo, o arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; seleccionados independientemente de R¹⁵

R¹⁵ es halógeno, ciano, carboxi, hidroxilo, -C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, -CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR¹⁰R¹¹, -S(O)₂CH₃, S(O)₂CH₂CF₃, -S(O)₂CF₃, o -S(O)₂NH₂;

45 R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, C₃₋₈ cicloalquil-C₁₋₈-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, heterociclilo C₃₋₈, heteroarilo-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-heterociclilo-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₂₋₆ alquenilo, R¹³R¹⁴-NH-C₁₋₆ alquilo, R¹³R¹⁴-N-C₁₋₆-alquilo, R¹³R¹⁴-N-C₂₋₆ alquenilo, R¹³R¹⁴-N-S(O)₂C₁₋₆-alquilo, R¹³R¹⁴-N-C(O)-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-NH-C₁₋₆ alquilo, aril-C(O)-NH-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C(O)-NH-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C(O)-NH-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵;

50 R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; o R¹⁷ y R¹⁸ con el nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico dividido en de 3 a 8 miembros con el dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente con uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

55 R¹⁹ es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, -CF₃, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂CH₃, o -S(O)₂NH₂;

R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, -CF₃, carboxi-C₁₋₆-alquilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆ alquiltio, carboxi-C₂₋₆ alqueniltio, carboxi-C₁₋₆ alquilsulfonilo, carboxi-C₁₋₆ alquilsulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alquilamino, -C(O)-C₁₋₆-alquilo; o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

5

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde

R¹ es cicloalquilo C₃₋₈, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, o heterociclilo C₃₋₈, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸;

10

R² es cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo C₃₋₈, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹²;

15

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₆-alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;

20

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, C₃₋₆-heterocicil-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, ariloxi-C₁₋₈-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₈-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, C₁₋₆-alquil-C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, amino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-(C₁₋₆-alquil)amino-C₁₋₆-alquilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²¹;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

25

- alquilo C₁₋₆, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF₃; o

- -NR¹³R¹⁴; o

30

- alcoxi C₁₋₆, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆ alcoxi, aril-C₁₋₆ alcoxi, ariloxi-C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, heteroaril-C₁₋₆ alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵; o

- -C(O)-R¹⁶, -S(O)₂-R¹⁶, -C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -S(O)₂-NR¹⁷R¹⁸, -C₁₋₆-alquil-C(O)-NR¹⁷R¹⁸; o

35

R¹³ y R¹⁴ independientemente representan -C(O)-C₁₋₆-alquilo, -C(O)-O-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, -C(O)-C₁₋₆ alquil-C(O)OH, -S(O)₂-C₁₋₆-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;

R¹⁵ es halógeno, carboxi, o C₁₋₆ alcoxi;

40

R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ariloxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₂₋₆ alquenilo, o C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁵;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹, o R¹⁷ y R¹⁸ con el nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico dividido en de 3 a 8 miembros con el dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente con uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

45

R¹⁹ es halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, -CF₃, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂CH₃, o -S(O)₂NH₂;

R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, carboxi, oxo, carboxi-C₁₋₆-alquilo, -CF₃, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆ alquiltio, carboxi-C₂₋₆ alqueniltio, carboxi-C₁₋₆ alquilsulfonilo, carboxi-C₁₋₆ alquilsulfamoilo, C₁₋₆ alcoxi, alquilamino, -C(O)-C₁₋₆-alquilo;

50

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable:

3. Compuesto según la reivindicación 2, donde

R¹ es ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexil-metilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁵, R³, R⁷ y R⁸;

55

R² es ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹²;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₆, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, o C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²⁰;

60

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, heterociclilo C₃₋₆, C₃₋₆-heterocicil-C₁₋₆-alquilo, arilo, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, heteroariloxi-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo, o C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆-alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R²¹;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

65

- alquilo C₁₋₆, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, carboxi, -CF₃; o

- $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; o
- alcoxi C_{1-6} , C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} alcoxi, aril- C_{1-6} alcoxi, ariloxi- C_{1-6} alquilo, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, aril- C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} -alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_{1-6} alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{15} ; o
- $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C}_{1-6}$ -alquil- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; o

5

10 R^{13} y R^{14} independientemente representan $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, carboxi- C_{1-6} -alquilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -alquilo- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;

R^{15} es halógeno, carboxi, o alcoxi C_{1-6} ;

R^{16} es C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} alcoxi, ariloxi- C_{1-6} -alquilo, carboxi- C_{1-6} -alquilo, carboxi- C_{2-6} alqueno, o C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{15} .

15

R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxil- C_{1-6} -alquilo, carboxi- C_{1-6} -alquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{19} , o R^{17} y R^{18} con el nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico dividido en de 3 a 8 miembros con el dicho átomo de nitrógeno, el anillo heterocíclico opcionalmente con uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

20

R^{19} es halógeno, ciano, hidroxil, carboxi, $-\text{CF}_3$, alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$;

R_{20} y R_{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, carboxi, oxo, $-\text{CF}_3$, carboxi- C_{1-6} -alquilo, hidroxil- C_{1-6} -alquilo, carboxi- C_{1-6} alquiltio, carboxi- C_{2-6} alquenoiltio, carboxi- C_{1-6} alquilsulfonilo, carboxi- C_{1-6} alquilsulfamoilo, C_{1-6} alcoxi, alquilamino, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -alquilo; o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

25

4. Compuesto según la reivindicación 3, donde R^4 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -heterocíclico- C_{1-6} -alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_{1-6} -alquilo, o aril- C_{1-6} -alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{21} .

30

5. Compuesto según la reivindicación 4, donde R^4 es alquilo C_{1-6} , heteroarilo, o aril- C_{1-6} -alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{21} .

6. Compuesto según la reivindicación 5, donde R^4 es alquilo C_{1-6} , tiazolilo o fenilmetilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{21} .

35

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, donde R^{21} es halógeno o carboxi- C_{1-6} alquiltio.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} .

40

9. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes:

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-metil biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-butil biuret;

45

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(3-piridilmetil) biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(4-fluorobencil) biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(3-clorobencil) biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(o-tolil) biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroetil) biuret;

50

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil) biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-etil biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-ciclohexil biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-piridilmetil) biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(4-metoxibenril) biuret;

55

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-piridil) biuret;

1,1-Bis-(ciclohexil)-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret;

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-isobutil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret;

1-(trans-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret;

1-(trans-propiloxilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret;

60

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-butil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret;

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(ácido propiónico) biuret;

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexilmetil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret;

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclopentilmetil-5-(2-tiazolil-5-sulfanil ácido acético) biuret;

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(ácido butanoico) biuret;

65

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(1-trifluorometil ácido propiónico) biuret;

1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(metil-4 ácido carboxibenzoico) biuret;
 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(trans-4-carboxiciclohexilmetil) biuret;
 1-(trans-4-metilciclohexil)-1-ciclohexil-5-(pirrolidona-N-propil) biuret;
 o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

5

10. Composición farmacéutica, comprendiendo: un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1, o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

10

11. Compuesto como especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso como un medicamento.

12. Compuesto como especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento de diabetes tipo 2.

15

13. Compuesto como especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en tratamiento de una condición o trastorno, seleccionado de un trastorno metabólico, reducción de glucosa en sangre, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, síndrome ovárico poliquístico, glucosa en ayunas alterada (IFG), diabetes tipo I, demora de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes tipo II, demora de la progresión de diabetes tipo II no insulino dependiente a diabetes tipo II insulino dependiente, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, tratamiento o profilaxis de obesidad, reducción de toma alimenticia, regulación de apetito, regulación de comportamiento de alimentación y aumento de la secreción de enteroincretinas.

20

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, con una o más sustancia(s) activas adicionales en cualquier proporción adecuada, donde la sustancia(s) activa adicional es/son seleccionada de agentes contra la diabetes, agentes antihiperlipidémicos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de o se asocian a diabetes.

25

15. Compuesto como especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en tratamiento de una condición o trastorno seleccionado de lo siguiente: un trastorno metabólico, reducción de glucosa en sangre, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, síndrome ovárico poliquístico, glucosa en ayunas alterada (IFG), diabetes tipo I, demora de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes tipo II, demora de la progresión de diabetes tipo II no insulino dependiente a diabetes tipo II insulino dependiente, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, tratamiento o profilaxis de obesidad, reducción de toma alimenticia, regulación de apetito, regulación de comportamiento de alimentación y aumento de la secreción de enteroincretinas.

30

16. Uso de un compuesto como especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la preparación de un medicamento que se puede usar en el tratamiento diabetes tipo 2.

35

17. Uso de un compuesto como especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la preparación de un medicamento que se puede usar en el tratamiento de una condición o trastorno, seleccionado de un trastorno metabólico, reducción de glucosa en sangre, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, síndrome ovárico poliquístico, glucosa en ayunas alterada (IFG), diabetes tipo I, demora de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes tipo II, demora de la progresión de diabetes tipo II no insulino dependiente a diabetes tipo II insulino dependiente, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, tratamiento o profilaxis de obesidad, reducción de toma alimenticia, regulación de apetito, regulación de comportamiento de alimentación y aumento de la secreción de enteroincretinas.

40

45

18. Uso de un compuesto como especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la preparación de un medicamento que se puede usar en el tratamiento de una condición o trastorno seleccionado de lo siguiente: un trastorno metabólico, reducción de glucosa en sangre, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, síndrome ovárico poliquístico, glucosa en ayunas alterada (IFG), diabetes tipo I, demora de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a tipo II diabetes, demora de la progresión de diabetes tipo II no insulino dependiente a diabetes tipo II insulino dependiente, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, tratamiento o profilaxis de obesidad, reducción de toma alimenticia, regulación de apetito, regulación de comportamiento de alimentación y aumento de la secreción de enteroincretinas.

50