

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 475**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/498	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/4155	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/4178	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	A61K 31/42	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)		
A61K 31/433	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08871581 .8**

96 Fecha de presentación: **23.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2231640**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **Derivados de beta-aminoácidos para el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:
24.01.2008 EP 08001305

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.10.2012

73 Titular/es:
**MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:
**BENDER, Stefan;
BURGDORF, Lars, Thore;
EMDE, Ulrich;
BEIER, Norbert;
GLEITZ, Johannes y
CHARON, Christine**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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).

ES 2 388 475 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de Beta-aminoácidos para el tratamiento de la diabetes

Antecedentes de la invención.

5 La presente invención tiene el objeto de buscar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellas que se pueden utilizar para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención hace referencia a compuestos que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por niveles deficientes de actividad de glucoquinasa, tal como diabetes mellitus, y métodos para preparar dichos compuestos. También se proporcionan métodos para tratar enfermedades y trastornos caracterizados por baja activación de la actividad de la glucoquinasa o que se pueden tratar al activar la glucoquinasa, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención.

Por lo tanto, es deseable la identificación de pequeños compuestos que activan, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señal de glucoquinasa como un objeto de la presente invención. Más aún, el objeto de esta invención es la preparación de nuevos compuestos para la prevención y/o tratamiento de Diabetes Tipo 1 y 2, obesidad, neuropatía y/o nefropatía.

15 De forma sorprendente hemos encontrado que los derivados de β -aminoácidos activan la glucoquinasa; por lo tanto, estos compuestos son especialmente adecuados para la prevención y tratamiento de Diabetes Tipo 1 y 2, obesidad, neuropatía y/o nefropatía. Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas aunque son bien toleradas.

En particular, exhiben efectos que activan la glucoquinasa.

20 Por lo tanto, la presente invención hace referencia a compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos y/o ingredientes activos de medicamentos en el tratamiento y/o profilaxis de dichas enfermedades y con el uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o profilaxis de dichas enfermedades y también con un proceso para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención a un paciente en necesidad de dicha administración.

25 El anfitrión o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie primate, particularmente humanos; roedores, que incluyen ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, donde estos proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

30 La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad progresiva a menudo asociada con la obesidad caracterizada por la deficiencia de insulina y la resistencia a la insulina o ambas. La glucosa en la sangre se eleva en ayunas y en el periodo postprandial, lo que expone al paciente a complicaciones agudas y crónicas (micro- y macro-vasculares) que producen ceguera, fallo renal, enfermedad cardíaca, apoplejía y amputaciones. Se ha demostrado que mejorar el control glicémico reduce el riesgo de estas complicaciones. Debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, es necesaria una estrategia de tratamiento que evolucione para mantener el control glicémico. Existen dos formas de diabetes mellitus: tipo 1, o diabetes juvenil o diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), y tipo 2, o diabetes del adulto o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM). Los pacientes con diabetes Tipo 1 tienen una insuficiencia de insulina absoluta debido a la destrucción inmunológica de células β pancreáticas que sintetizan y secretan insulina. La etiología de la diabetes Tipo 2 es más compleja, y se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina, acción reducida de insulina, y resistencia a la insulina. La diabetes a edad temprana NIDDM o diabetes de la madurez de los jóvenes (MODY, por sus siglas en inglés), comparte muchas características de la forma más común de NIDDM cuyo inicio ocurre en la mitad de la vida (Rotter et al 1990). Se ha observado un modo claro de herencia (dominante autosómica) para MODY. Por lo menos, se han identificado 3 mutaciones distintas en las familias MODY (Bell et al. 1996). Se ha demostrado la importancia de la Glucoquinasa (GK) en la homeostasis de la glucosa por la asociación de los mutantes GK con la diabetes mellitus en los humanos (MODY-2) y mediante la alteración en el metabolismo de la glucosa en ratones transgénicos y genes de ratones modificados genéticamente (Froguel et al. 2003; Bali et al. 1995, Postic et al. 1999).

50 La GK, también conocida como hexoquinasa IV o D, es una de cuatro isozimas hexoquinasa que metabolizan la glucosa a glucosa 6-fosfato [Wilson, 2004]. Se conoce que la GK se expresa en las células neurales/neuroendocrinas, hepatocitos y células pancreáticas, y cumple una función central en la homeostasis corporal completa [Matschinsky et al. 1996; 2004]. La GK cumple una función importante como un sensor de glucosa para controlar la homeostasis de la glucosa en el plasma al mejorar la secreción de insulina de las células β pancreáticas y el metabolismo de la glucosa en el hígado, pero también al incrementar la secreción de GLP1 de las

Células L. Las células β , que detectan la glucosa en el núcleo hipotalámico arqueado (ARC) pueden depender del GK para detectar un aumento en la glucosa y facilitar la secreción de insulina inducida por glucosa.

5 El mecanismo de acción múltiple sugiere que los activadores de GK ejercerán sus efectos biológicos en los pacientes diabéticos y obesos al mejorar la conciencia sobre la glucosa corporal total que proporciona expectativas racionales de que la mejora de la actividad de GK sería una estrategia terapéutica novedosa para los trastornos metabólicos. Se anticipa que los activadores de GK restaurarán las hormonas pancreáticas apropiadas y la secreción de incretina acoplada con una supresión de la producción de glucosa hepática, sin inducir hipoglicemia severa.

Arte previo.

10 Se describen otros heterociclos bicíclicos en la patente estadounidense 5 877 200 A y por X. Collin et al. en Europ. J. Med. Chem., vol. 36, 2001, 639-649.

15 Se describen otros activadores de glucoquinasa en la WO 02/48106, WO 2003/055482, WO 2004/034962, así como también en la WO 03/015774 A1, EP 1 420 784 B1, WO 2005/080359 A1, WO 2005/080360 A1, WO 2005/121110, WO 2006/040527, WO 2006/040528, WO 2006/040529, WO 2006/125972, WO 2007/007040, WO 2007/007041, WO 2007/007042, WO 2007/017649.

Bibliografía

Wilson JE: The hexokinase gene family. In Glucokinase and Glycemic Disease: From Basics to Novel Therapeutics. Front Diabetes. Vol. 16.

Matschinsky FM, Magnuson MA, Eds. Basel, Karger, 2004

20 Matschinsky, F. M. Diabetes 1996, 45, 223-41.

Matschinsky F.M.; Magnuson M.A. eds. Glucokinase and Glycemic Disease: From Basics to Novel Therapeutics. Basel:Karger, 2004

Rotter et al. Diabetes mellitus (1990): Theory and practice Rifkin and Porte (Eds) NY, 378-413

Bell et al 1996

25 Froguel et al. 2003

Bali et al. 1995

Postic et al. 1999.

Se describen los siguientes derivados de β -aminoácido junto con sus números CAS en un catálogo de productos químicos sin ninguna información adicional

30 N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B1"; CAS 894237-57-1),

N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B2"; CAS 894231-45-9),

3- (3,4-Dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("B3"; CAS 894226- 60-9),

35 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-3- (3,4,5-trimetoxifenil) -propionamida ("B4"; CAS 894231- 94-8),

N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B5"; CAS 894230-41-2),

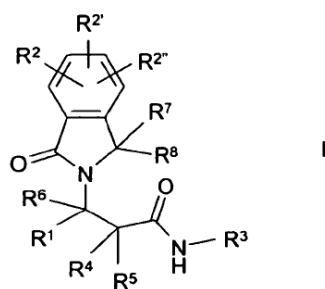
N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B6"; CAS 894226-18-7),

- N- (5-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B7"; CAS 894231-80-2),
- N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-fluoro-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B8"; CAS 894250-11-4),
- 3- (3,4-Dimetoxi-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B9"; CAS 894226-48-3),
- N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida ("B10"; CAS 894240-23-4),
- 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridin-2-il-3-tiofeno-2-il-propionamida ("B11"; CAS 894252-13-2),
- 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B12"; CAS 894246-50-5),
- 10 N- (6-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B13"; CAS 894231-87-9),
- 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (4-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B14"; CAS 894248-37-4),
- 15 3- (3,4-Dimetoxi-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B15"; CAS 894226-54-1),
- 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B16"; CAS 894246-43-6),
- 3- (4-Metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("B17"; CAS 894246-57- 2),
- 20 N- (4-Metil-tiazol-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B18"; CAS 894231-66-4),
- 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-tiazol-2-il-3- (3,4,5-trimetoxifenil) -propionamida ("B19"; CAS 894235-27-9).

Estos compuestos no se aceptan en las reivindicaciones de compuestos.

Resumen de la invención.

La invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



25

en los que

R¹ significa Ar o Het,

R², R^{2'}, R^{2''} significan H,

R³ significa Het,

30 R⁴, R⁵ significan H,

R⁶ significa H,

R⁷, R⁸ significan H,

R⁹, R¹⁰ significan H,

R¹¹ significa H o A,

5 A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 10 átomos de C, en los que 1 a 7 átomos de H se pueden reemplazar por F y/o Cl,

Ar significa fenilo, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal y/o O (CR⁹R¹⁰)_mR¹¹,

Het significa un heterocíclico aromático o mono o bicíclico insaturado que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden ser mono-, di- o trisustituidos por Hal, A y/o (CR⁹R¹⁰)_mCOOR¹¹,

Hal significa F, Cl, Br o I,

10 m significa 0, 1, 2, 3 o 4,

y sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de estos en todas las relaciones, que excluyen los compuestos seleccionados del grupo

N- (5-Bromo-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

N- (5-Cloro-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

15 3- (3,4-Dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridin-2-il-propionamida,

3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridin-2-il-3- (3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

N- (5-Bromo-piridin-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

N- (5-Cloro-piridin-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

N- (5-Metil-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

20 N- (5-Cloro-piridin-2-il) -3-(4-fluoro-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

3- (3,4-Dimetoxi-fenil)-N- (5-metil-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

N- (5-Bromo-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida,

3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridin-2-il-3-tiofen-2-il-propionamida,

3- (4-Metoxi-fenil)-N- (6-metil-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

25 N- (6-Metil-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

3- (4-Metoxi-fenil)-N- (4-metil-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

3- (3,4-Dimetoxi-fenil)-N- (6-metil-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

3- (4-Metoxi-fenil)-N- (5-metil-piridin-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

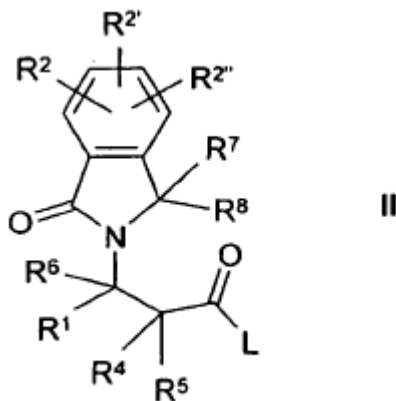
3- (4-Metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridin-2-il-propionamida,

30 N- (4-Metil-tiazol-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-tiazol-2-il-3- (3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida.

La invención hace referencia a los compuestos de la fórmula I y sales de los mismos y a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las Reivindicaciones 1-3

y sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



en los que

- 5 L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactiva y funcionalmente y

R¹, R², R^{2'}, R^{2''}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los mismos significados indicados en la Reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en el que R³ tiene los significados indicados en la Reivindicación 1,

- 10 y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 15 La invención también hace referencia a los estereoisómeros (que incluyen isómeros E, Z) y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se entenderá que los solvatos de los compuestos son aducciones de moléculas de disolventes inertes en los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

Los compuestos de la fórmula I también hacen referencia sus tautómeros, solvatos y sus derivados farmacéuticamente utilizables.

Se entenderá que sus derivados farmacéuticamente utilizables son por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también se denominan compuestos profármaco.

- 20 Se entenderá que los derivados profármaco son los compuestos de la fórmula I que se han modificado, con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se dividen rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Estos también incluyen derivados de polímero biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

- 25 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o ingrediente activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica que es buscada o pretendida, por ejemplo por un investigador o médico, en un tejido, sistema, animal o humano.

Adicionalmente, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

- 30 tratamiento mejorado, cicatrización, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, enfermedad, trastorno o prevención de efectos colaterales o también la reducción en el progreso de una enfermedad, afección, trastorno o efectos colaterales o también la reducción en el progreso de una enfermedad, afección o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

La invención también hace referencia a mezclas de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

5 Estos son preferible y particularmente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Para todos los radicales que ocurren más de una vez, sus significados son independientes entre sí.

Anteriormente y en lo sucesivo, los radicales y parámetros R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y D tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

10 A significa alquilo, que es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, preferiblemente adicional, por ejemplo, trifluorometilo.

15 A muy particular y preferiblemente significa alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Más aún, A preferiblemente significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 10 átomos de C, en los que 1 a 7 átomos de H se pueden reemplazar por OH, F y/o Cl.

Cicloalquilo preferiblemente significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Alk preferiblemente significa CH_2 o CH_2CH_2 .

20 R^1 preferiblemente significa Ar o Het. R^1 significa particularmente preferiblemente fenilo, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal y/o OA; R^1 significa, adicional, particular y preferiblemente pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, benzo [1,3] dioxolilo, bencimidazolilo, benzo [1,2,5]tiadiazolilo, indolilo o indazolilo.

R^2 , R^2 , R^{2n} preferiblemente significan H.

25 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} preferiblemente significan H.

R^{11} preferiblemente significa H o A, particularmente preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.

m preferiblemente significa 0 o 1.

30 Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p- (N-metilamino)fenilo, o-, m- o p- (N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p- (N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p- (N,N-dimetilaminocarbonil) fenilo, o-, m- o p- (N-etilamino) fenilo, o-, m- o p- (N,N-dietilamino) fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p- (metilsulfonamido) fenilo, o-, m- o p- (metilsulfonil) fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetilfenilo, o-, m- o p-carboximetoxifenilo, preferiblemente adicional 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidrox-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3- cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4- acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar preferiblemente significa fenilo, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal y/o $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{R}^{11}$.

45 Independientemente de las sustituciones adicionales, Het significa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, adicional y preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-

5 ilo, 1,2,4- triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5- ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-innolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4- oxazinilo, preferiblemente adicional 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol- 5-ilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden ser parcial o completamente hidrogenados.

10 Het así también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3- dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, adicionalmente preferiblemente 2,3-metilenodioxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4- (difluorometilenodioxo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3- (2-oxometilenodioxo) fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, adicional y preferiblemente 2,3-dihidrobenzo- furanilo o 2,3-dihidro-2- oxofuranilo.

Het preferiblemente significa un heterocíclico aromático o mono o bicíclico insaturado que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden ser mono-, di- o trisustituidos por Hal, A y/o (CR⁹R¹⁰).

25 Het particularmente preferiblemente significa pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzo [1,3]dioxolilo, bencimidazolilo, benzo [1,2,5] tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, que pueden ser mono-, di- o trisustituidos por Hal, A y/o (CR⁹R¹⁰)_mCOOR¹¹.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y pueden por lo tanto ocurrir en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención y también los materiales de partida para su preparación, adicionalmente, se preparan mediante métodos conocidos per se, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en los trabajos estándar, tal como Houben- Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso aquí de las variantes conocidas per se, que no se mencionan aquí en mayor detalle.

35 Si se desea, los materiales de partida también se pueden formar in situ de tal manera que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino en cambio además se convierten inmediatamente en los compuestos de acuerdo con la invención.

Se conocen generalmente los compuestos de partida. Si son novedosos, sin embargo, se pueden preparar mediante métodos conocidos per se.

Los compuestos de la fórmula I, se pueden obtener preferiblemente al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

40 La reacción se lleva a cabo mediante métodos que son conocidos por el experto en la técnica.

La reacción se lleva a cabo de manera general en un disolvente inerte, en la presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. La adición de una base orgánica, tal como trietilamina, dimetilaniolina, piridina o quinolina puede también ser favorable.

45 En algunos casos se conocen las sustancias de partida de las fórmulas II y III. Si no se conocen se pueden preparar mediante métodos conocidos per se.

50 En los compuestos de la fórmula II, L es preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi que tiene 6 a 10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

Se describen radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas en la bibliografía (por ejemplo en los trabajos estándar, tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Method of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

5 Los ésteres activados se forman ventajosamente in situ, por ejemplo a través de la adición de HOBT o N-hidroxisuccinimida.

10 Los disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorinados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometilo o éter de monoetilo, éter de etilenglicol dimetilo (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

15 Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 110°, en particular entre aproximadamente 20° y aproximadamente 100°.

20 Se pueden convertir otros radicales al reducir los grupos nitro (por ejemplo mediante hidrogenación sobre níquel Raney o carbono sobre Pd en un disolvente inerte, tal como metanol o etanol) a grupos amino o al hidrolizar grupos ciano a grupos COOH.

Adicionalmente, se pueden acilar los grupos amino libres en una forma convencional utilizando un cloruro o anhídrido de ácido, o alquilatar utilizando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, de forma ventajosa en un disolvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en la presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y +30°C.

25 Se pueden saponificar los grupos éster, por ejemplo, utilizando NaOH o KOH en agua, agua/THF o agua/dioxano a temperaturas entre 0 y 100°C. Se pueden convertir los ácidos carboxílicos, por ejemplo utilizando cloruro de tionilo, en los cloruros de ácido carboxílico correspondientes, y los últimos se pueden convertir en carboxamidas. La eliminación de agua de los mismos en una forma conocida produce carbonitrilos.

Sales farmacéuticas y otras formas

30 Se pueden utilizar dichos compuestos de acuerdo con la invención en su forma no salina final. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la fórmula I en su mayor parte se preparan mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo

35 carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición básica correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario y hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Igualmente

40 se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, se pueden formar sales de adición ácida al tratar estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y

45 bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y las sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De acuerdo con lo anterior, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato,

50 digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido múcico), galacturo-nato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato,

55 persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Adicionalmente, las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no está destinado a representar una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a amonio; las sales de metal alcalino sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que incluyen también aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, y resinas intercambiadoras de ión básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletlenodiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, poliamina resinas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris (hidroximetil) metilamina (trometamina), pero esto no está destinado a representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar utilizando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los compuestos solubles en agua y aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar utilizando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no está destinado a representar una restricción.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de la fórmula I se preparan al poner la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal en la forma convencional. La base libre se puede regenerar al poner la forma de sal en contacto con una base y al aislar la base libre en una forma convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales de otra forma corresponden a las formas de base libre de estas.

Como se menciona, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos o metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan al poner la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal en una forma convencional. Se puede regenerar el ácido libre al poner la forma de sal en contacto con un ácido y aislar el ácido libre en una forma convencional. Las formas de ácido libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes del mismo con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en los disolventes polares; sin embargo, para los propósitos de la invención, las sales de otra forma corresponden a las formas de ácido libre respectivas de los mismos.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sal múltiple típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no está destinado a representar una restricción.

Con respecto a lo indicado anteriormente, se puede observar que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente relación se entenderá como un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo comparada con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo para el primer momento con una propiedad farmacocinética deseada que no ha tenido anteriormente, y puede aún tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención pueden ser quirales gracias a su estructura molecular y pueden, de acuerdo con lo anterior, ocurrir en varias formas enantioméricas. Por lo tanto pueden existir en forma racémica u óptimamente activa.

Debido a que puede diferir la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o aún los intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso se emplean como tal en la síntesis.

5 En el caso de de las aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución óptimamente activo. Ejemplos de los agentes de resolución adecuados son ácidos óptimamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N protegidos adecuadamente (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los varios ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es
10 ventajosa la resolución de enantiómero cromatográfica con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activa (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados sobre gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son acuosos o mezclas de disolventes alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/ acetoniitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

15 La invención adicionalmente hace referencia al uso de los compuestos y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento (composición farmacéutica), en particular mediante métodos no químicos. Ellos se pueden convertir en una forma de dosificación aquí junto con por lo menos un excipiente sólido, líquido y/o semi-líquido o adyuvante y, si se desea, en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

20 La invención adicionalmente hace referencia a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, y/o sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Se pueden administrar las formulaciones farmacéuticas en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Tal una unidad puede comprender, por ejemplo, 0.5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferiblemente 5 mg a 100 mg, de un
25 compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o se pueden administrar formulaciones farmacéuticas en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis en parte, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente
30 activo. Adicionalmente, se pueden preparar formulaciones farmacéuticas de este tipo utilizando un proceso que se conoce de forma general en la técnica farmacéutica.

Se pueden adaptar las formulaciones farmacéuticas para la administración a través de cualquier método adecuado, por ejemplo mediante métodos orales (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (que incluye bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (que incluye subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico).
35 Se pueden preparar tales formulaciones utilizando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, al combinar el ingrediente activo con los excipiente(s) o adyuvante(s).

Se pueden administrar formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones
40 líquidas agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, farmacéuticamente aceptable y no tóxico, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan al triturar el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclarlo con un excipiente farmacéutico triturado en una forma similar, tal como, por ejemplo, un
45 carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. De la misma manera puede estar presente un sabor, conservante, dispersante y tinte.

Se producen las cápsulas al preparar una mezcla en polvo como se describió anteriormente y llenar las cubiertas de gelatina con esta. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se puede agregar a la mezcla en polvo antes de la
50 operación de llenado. Un desintegrante o solubilizador, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, se puede agregar en forma similar con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después que se han tomado las cápsulas.

Adicionalmente, si se desea o es necesario, los aglutinantes adecuados, lubricantes y desintegrantes así como también los tintes se pueden incorporar de forma similar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón,
55 gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes hechos de maíz, caucho

natural y sintético, tal como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin ser restrictivos a estos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Se formulan los comprimidos, por ejemplo, al preparar una mezcla en polvo, granular o presionar en seco la mezcla, agregar un lubricante y un desintegrante y presionar la mezcla completa para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo al mezclar el compuesto triturado en una forma adecuada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o difosfato de calcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales de polímero y presionándola a través de un tamiz. Como una alternativa para la granulación, la mezcla en polvo se puede hacer pasar a través de una máquina para formar comprimidos, dando grumos de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se adhiera a los moldes de fundición de los comprimidos. La mezcla lubricada luego se presiona para obtener los comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte que fluye libre y luego se presiona directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o presión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste de una capa de sellado de shellac, una capa de azúcar o material de polímero y una capa de brillo de cera. Se pueden agregar tintes a aquellos recubrimientos con el fin de ser capaces de diferenciarse entre diversas unidades de dosificación.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, se pueden preparar en la forma de unidades de dosificación de tal manera que una cantidad dada comprende una cantidad preespecificada de los compuestos. Se pueden preparar los compuestos al disolver el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Igualmente, se pueden agregar solubilizadores y emulsificadores, tales como, por ejemplo, isostearil alcoholes etoxilatados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina, u otros endulzantes artificiales y similares.

Las formulaciones de dosificación unitaria para la administración oral, si se desea, se pueden encapsular en microcápsulas. También se puede preparar la formulación en una forma tal que la liberación se extiende o retarda, tal como, por ejemplo, al recubrir o embeber el material en partículas en polímeros, ceras y similares.

Los compuestos de acuerdo con la invención y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también se pueden administrar en la forma de sistemas de suministro de liposoma, tal como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Se pueden formar los liposomas a partir de varios fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos se pueden suministrar utilizando anticuerpos monoclonales como soportes individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a los polímeros solubles como soportes de medicamento objeto. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno polilisina, sustituido por radicales de palmitoilo. Los compuestos se pueden acoplar adicionalmente a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para alcanzar liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrecruzados o anfifílicos de hidrogeles.

Se pueden administrar las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía transdérmica como emplastos independientes para contacto cerrado, extendido en la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar a partir del emplasto mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente, como ungüento o crema tópica. En el caso de la formulación para proporcionar un ungüento, se puede emplear el ingrediente activo ya sea con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, se puede formular el ingrediente activo para proporcionar una crema con una base de crema aceite en agua o una base agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en los ojos incluyen gotas para los ojos, en las cuales se disuelve el ingrediente activo o se suspende en un soporte adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan grageas, pastillas y enjuagues bucales.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden administrar en la forma de supositorios o enemas.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micras, que se administra en la manera en la que se toma el tabaco en polvo, es decir, mediante inhalación rápida a través de los pasajes nasales desde un envase que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como pulverizador nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación abarcan polvos finamente particulados o vapores, que se pueden generar mediante varios tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden administrar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosa y no acuosa que comprenden antioxidantes, reguladores, bacterioestáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en envases de dosis únicas o múltidosis, por ejemplo ampollas selladas y frascos, y se almacenan en estado seco por congelación (liofilizado), de tal manera que solo la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, es necesaria inmediatamente antes de uso.

- 25 Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

30 No hace falta decir que, adicionalmente a los constituyentes mencionados anterior y particularmente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes usuales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender sabores.

35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de un número de factores, que incluye, por ejemplo, la edad y peso del humano o animal, la condición precisa de la enfermedad que requiere tratamiento, y su severidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y es determinada finalmente por el doctor o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está, de forma general, en el rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, y particular y habitualmente en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, la cantidad actual por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está usualmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una dosis individual por día o, usualmente, en una serie de dosis en partes (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención per se. Se puede asumir que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

45 La invención adicionalmente hace referencia a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, y/o sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros del mismo, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y por lo menos un ingrediente activo del medicamento adicional.

Más aún la invención hace referencia a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto seleccionado del grupo

N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B1"; CAS 894237-57-1),

- 50 N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B2"; CAS 894231-45-9),

- 3- (3,4-Dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("B3"; CAS 894226- 60-9),
- 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-3- (3,4,5-trimetoxifenil) -propionamida ("B4"; CAS 894231- 94-8),
- N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B5"; CAS 894230-41-2),
- 5 N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B6"; CAS 894226-18-7),
- N- (5-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B7"; CAS 894231-80-2),
- N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-fluoro-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B8"; CAS 894250-11-4),
- 10 3- (3,4-Dimetoxi-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B9"; CAS 894226-48-3),
- N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida ("B10"; CAS 894240-23-4),
- 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridin-2-il-3-tiofeno-2-il-propionamida ("B11"; CAS 894252-13-2),
- 15 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B12"; CAS 894246-50-5),
- N- (6-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B13"; CAS 894231-87-9),
- 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (4-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B14"; CAS 894248-37-4),
- 20 3- (3,4-Dimetoxi-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B15"; CAS 894226-54-1),
- 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B16"; CAS 894246-43-6),
- 3- (4-Metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("B17"; CAS 894246-57- 2),
- 25 N- (4-Metil-tiazol-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B18"; CAS 894231-66-4),
- 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-tiazol-2-il-3- (3,4,5-trimetoxifenil) -propionamida ("B19"; CAS 894235-27-9).

La invención también hace referencia a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

- 30 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros del mismo, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y
- (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo del medicamento adicional.

35 El conjunto comprende envases adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto, por ejemplo, puede comprender ampollas separadas, donde cada una contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados farmacéuticamente utilizables, solvatos y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo del medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

Uso.

Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para humanos, en el tratamiento de Diabetes Tipo 1 y 2, obesidad, neuropatía y/o nefropatía.

La invención, por tanto, hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 y con sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de Diabetes Tipo 1 y 2, obesidad, neuropatía y/o nefropatía.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad de glucoquinasa, o que se pueden tratar al activar la glucoquinasa, que incluyen, pero no se limita a, diabetes mellitus, tolerancia deteriorada a la glucosa, IFG (glucosa deteriorada en ayunas) y IFG (glicemia deteriorada en ayunas), así como también otras enfermedades y trastornos tales como aquellos discutidos más adelante.

10 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para evitar el progreso del tipo límite de tolerancia deteriorada a la glucosa, IFG (glucosa deteriorada en ayunas) o IFG (glicemia deteriorada en ayunas) para la diabetes mellitus.

15 También se pueden utilizar los compuestos de la presente invención como agentes profilácticos o terapéuticos de complicaciones diabéticas tales como, pero no limitadas a, neuropatía, nefropatía, retinopatía, catarata, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético), enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección de tracto gastrointestinal, infección del tejido blando dérmico, infección de extremidades inferiores etc.), gangrena diabética, xerostomía, sentido de la audición disminuido, enfermedad cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, etc.

20 También se pueden utilizar los compuestos de la presente invención como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero no limitados a, obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, dislipoproteinemia (lipoproteínas anormales en la sangre) que incluye dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en la sangre) que incluye tipo I, II-a (hipercolesterolemia), II-b, III, IV (hipertrigliceridemia) y V (hipertrigliceridemia), bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedad neurodegenerativa, depresión, trastornos del SNC, esteatosis de hígado, osteoporosis, hipertensión, enfermedades renales (por ejemplo, neuropatía diabética, nefritis glomerular, glomerulosciosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal etc.), infarto del miocardio, angina de pecho, y enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral).

30 También se pueden utilizar los compuestos de la presente invención como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero no limitados a, osteoporosis, esteatosis hepática, hipertensión, síndrome resistente a insulina, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación traumática o post-operatoria, remisión de la inflamación, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (que incluye esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa), pancreatitis, síndrome de la obesidad visceral, caquexia (por ejemplo, caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia inducida por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida), síndrome de ovario poliquístico, distrofia muscular, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome de colon irritable, diarrea aguda o crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, remisión de inflamación, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, SIDA, y similares.

40 Se pueden utilizar los compuestos de la presente invención en combinación con uno o más fármacos adicionales tales como los descritos adelante. La dosis del segundo fármaco se puede seleccionar apropiadamente con base en una dosis empleada clínicamente. La proporción del compuesto de la fórmula I y el segundo fármaco se puede determinar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la ruta de administración, la enfermedad diana, la condición clínica, la combinación, y otros factores. En los casos donde el sujeto de administración es un humano, por ejemplo, se puede utilizar el segundo fármaco en una cantidad de 0.01 a 100 partes en peso por parte
45 en peso del compuesto de la fórmula I.

50 El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación preferiblemente tiene actividades complementarias al compuesto de la fórmula I, de tal manera que no se afectan de forma adversa entre sí. Tales fármacos se presentan de forma adecuada en combinación en cantidades que son efectivas para el propósito destinado. De acuerdo con lo anterior, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula I, o un solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en combinación con un segundo fármaco, tal como se describe en la presente patente.

55 El compuesto de la fórmula I y el(los) agentes farmacéuticamente activos adicionales se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria o de forma separada y, cuando se administra de forma separada esto puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Tal administración secuencial puede estar cerca o lejos en tiempo. Las cantidades del compuesto de la fórmula I y el segundo agente (s) y los intervalos relativos de administración se seleccionarán con el fin de alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado. La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y probar ser "sinérgica", es decir, el efecto alcanzado cuando

los ingredientes activos utilizados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de la utilización de los compuestos en forma separada. Se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o suministrados en forma simultánea en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) suministrados por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se suministra en terapia de alternancia, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosificación efectiva de cada ingrediente activo secuencialmente, es decir, serialmente, mientras en la terapia de combinación, las dosificaciones efectivas de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

Se pueden utilizar los compuestos de la presente invención, por ejemplo en combinación con fármacos adicionales tales como un agente terapéutico para diabetes mellitus, y/o un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, tal como se definió anteriormente.

Ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para diabetes mellitus que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula I incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas desde el páncreas bovino o de cerdo; preparaciones de insulina humana sintetizadas por una técnica de ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o una levadura), un fragmento de insulina o derivados de las mismas (por ejemplo, INS-i), agentes para mejorar la resistencia a insulina (por ejemplo, clorhidrato pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, GI-262570, JTT-50 1, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-Oil, FK-614), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina), secretagogos de insulina [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, chiorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glubuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su hidrato de sal de calcio, GLP-1J, inhibidores IV de dipeptidilpeptidasa (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100), agonistas beta-3 (por ejemplo, CL-3 16243, SR- 58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfatasa fosfotirosina (por ejemplo, ácido vanádico), inhibidores de gluconeogenia (por ejemplo, inhibidores de fosforilasa glucogen, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), y similares. Ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epairstat, zenarestat, zopobestat, minairestat, fidairestat (SNK-860), CT-i 12), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF), promotores de secreción de producción de factor neurotrófico, inhibidores de PKC (por ejemplo, LY-333531), inhibidores AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226), neutralizadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tiocico), y vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina).

También se pueden utilizar los compuestos de la presente invención, por ejemplo en combinación con agentes antihiperlipidémicos. La evidencia epidemiológica ha establecido firmemente la hiperlipidemia como un factor de riesgo principal como la causa de la enfermedad cardiovascular (CVD) debido a la aterosclerosis. En años recientes, se ha puesto énfasis en la reducción de los niveles de colesterol en el plasma, y en la disminución de la densidad del colesterol de lipoproteína en particular, como una etapa esencial en la prevención de CVD.

La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre sujetos diabéticos, por lo menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento de hiperlipidemia exitoso en la población general y en sujetos diabéticos en particular, es por lo tanto de importancia médica excepcional. Ejemplos de agentes antihiperlipidémicos incluyen compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis del colesterol (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina o sus sales, etc.), inhibidores de sintasa escualeno o compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato) que tienen una acción que reduce los triglicéridos y similares.

También se pueden utilizar los compuestos de la presente invención, por ejemplo en combinación con agentes hipotensores. Se ha asociado la hipertensión con niveles elevados de insulina en sangre, una afección conocida como hiperinsulinemia. La insulina, una hormona de péptido cuyas acciones primarias son promover la utilización de glucosa, la síntesis de proteína y la formación y almacenamiento de lípidos neutrales, también actúa para promover el crecimiento celular vascular e incrementar la retención de sodio renal, entre otras cosas. Estas últimas funciones se pueden alcanzar sin afectar los niveles de glucosa y son causas conocidas de hipertensión. El crecimiento de la vasculatura periférica, por ejemplo, puede provocar la constricción de capilares periféricos, mientras que la retención de sodio incrementa el volumen de sangre. Así, la reducción de los niveles de insulina en los hiperinsulinémicos pueden evitar el crecimiento vascular anormal y la retención de sodio renal provocado por altos niveles de insulina y por lo tanto alivia la hipertensión. Los ejemplos de agentes hipotensores incluyen inhibidores de enzima que convierten angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril), antagonistas angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetilo, losartan, eprosartan, valsartan, termisartan, irbesartan, tasosartan), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina, efonidipina), y clonidina.

Se pueden utilizar los compuestos de la presente invención en combinación con agentes antiobesidad. El término "obesidad" implica un exceso de tejido adiposo. La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo

de muchas enfermedades muy comunes tales como diabetes, aterosclerosis, e hipertensión. Hasta cierto punto el apetito es controlado por las áreas discretas en el hipotálamo: un centro de alimentación en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y un centro de saciedad en el hipotálamo ventromedio (VMH). La corteza cerebral recibe señales positivas desde el centro de alimentación que estimulan el apetito, y el centro de saciedad modula este proceso al enviar impulsos inhibidores al centro de alimentación. Diversos procesos reguladores pueden influenciar estos centros hipotalámicos. El centro de saciedad se puede activar por los incrementos en la glucosa y/o insulina en el plasma que siguen a una comida. Los ejemplos de agentes de antiobesidad incluyen fármacos antiobesidad que actúan en el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramon, dexamfetamina, mazindol, feniipropanolamina, clobenzorex), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo orlistat), agonistas beta-3 (por ejemplo, CL-3 16243, SR-5861 1-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140), péptidos anorécticos (por ejemplo, leptina, CNTF (Factor Neurotrófico Ciliar) y agonistas de colecistoquinina (por ejemplo linitript, FPL-1 5849).

Ensayos.

Ensayo de detección de activación de Glucoquinasa .

- 15 Se mide la actividad de GK (enzima de humano o rata) mediante un ensayo de enzima acoplado utilizando quinasa piruvato (PK) y deshidrogenasa lactato (LDH) como enzimas de acoplamiento. Se calcula la actividad de GK de la declinación en el NADH monitoreado fotométricamente con un lector de placa de microtítulo (MTP) a 340 nm.

Para propósitos de detección, el ensayo GK se ejecuta de forma rutinaria en un formato 384-MTP, en un volumen total de 33 µl/pozo. 10 µl de la solución de regeneración ATP (en regulador HEPES*, pH 7.0, 6.73 U/ml de quinasa piruvato, 6.8 U/ml de deshidrogenasa lactato) y 10 µl de la solución de glucoquinasa-/glucosa (15 µg/ml, glucosa 6.6 mM en regulador HEPES*, pH 7.0 ; la concentración de la solución patrón de glucosa es 660 mM en Millipore H₂O) se mezclan junto con 3 µl de un 10% de solución de DMSO (en regulador HEPES*, pH 7.0) que contiene 3.3 veces la cantidad de los compuestos para alcanzar las concentraciones de compuesto final en el rango entre 1 nM a 30 µM (algunas veces 300 µM) en la solución de ensayo (s. adelante). Las soluciones se mezclan durante 5 s, y después de una centrifugación a 243xg durante 5 min, las soluciones se preincuban durante 25 min a temperatura ambiente.

La reacción se inicia por la adición de 10 µl de la solución NADH-/ATP (NADH 4.29 mM, ATP 4.95 mM, en regulador HEPES*). El MTP se agita durante 5 s, y luego, se monitorea de forma continua la absorbancia a 340 en un lector MTP (TECAN Spectro fluor plus) durante los siguientes 27 min (con un tiempo de ciclo de MTP de 199 s). Las concentraciones finales de los diversos componentes fueron: Hepes 4 9.5 mM, pH 7.0, PEP 1.49 mM, NADH 1,3 mM, KCl 49.5 mM, MgCl₂ 4.96 mM, Mg-ATP 1.5 mM, DTT 1.98 mM, 2.04 U/ml de quinasa piruvato, 2.06 U/ml lactato-deshidrogenasa, 0.91 % de DMSO, 0.15 µg/pozo de glucoquinasa, y los compuestos de prueba en el rango entre 1 nM y 300 µM. El cambio en la densidad óptica ($\Delta OD_{340 \text{ nm}}$) en la presencia del compuesto se expresa con relación al $\Delta OD_{340 \text{ nm, ctrl}}$ de la incubación de control (en la presencia de glucosa 2 mM y 0.91% de DMSO), teniendo en cuenta la densidad óptica de la muestra blanco (incubación en la ausencia de glucosa 2 mM). Para la determinación de la concentración efectiva máxima media (EC_{50}), los valores de %-Ctrl- se representan en una gráfica semi logarítmica contra la concentración del compuesto de interés. Los puntos de datos se ajustan a una función de curva sigmoide ($f(x) = ((\% - \text{Ctrl}_{\text{max}} - \% - \text{Ctrl}_{\text{min}}) / (1 - (EC_{50}/x)^{n(Hill)})) + \% - \text{Ctrl}_{\text{min}}$) mediante un análisis de regresión no lineal.

* regulador HEPES (Hepes 50 mM, pH 7.0, MgCl₂ 5 mM, KCl 50 mM, PEP 1.5 mM, 0.1% de BSA). Se agrega DTT al regulador HEPES desde una solución patrón 200X (en Millipore H₂O) de forma fresca cada día. La concentración final de DTT en el regulador HEPES es 2 mM.

Cultivo de células INS-1 pancreáticas

Las células INS-1 se cultivan en medio completo, RPMI1640 que contiene piruvato de sodio 1 mM, 2-mercaptoetanol 50 µM, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM, 100IU/mL de penicilina, y 100 µg/mL de estreptomina (CM), complementada con glucosa 10 mM, y 10% (vol/vol) de suero de bovino fetal inactivado con calor (FCS), como se describe por Asfari et al. (Endocrinology 130: 167-178, 1992).

Ensayo de Secreción de Insulina.

Se colocan en placas células INS-1 y se cultivan en placas de 48 pozos. Después de 2 días de cultivo el medio se retira y las células se cultivan durante 24 h con un cambio de medio a glucosa 5 mM, 1% de FCS. Las células luego se lavan con regulador Hepes de Bicarbonato Krebs- Ringer (KRBH; NaCl 135 mM; KCl 3,6 mM; NaHCO₃ 5 mM; NaH₂PO₄ 0,5 mM; MgCl₂ 0,5 mM; CaCl₂ 1,5 mM y HEPES 10 mM; pH 7,4) 0,1% de BSA que contiene glucosa 2,8 mM y se preincuba durante 30 min a 37° C en el mismo regulador. Las células luego se lavan dos veces y se incuban durante 1 h en KRBH 0,1% de BSA que contiene glucosa 2,8 o 4,2 mM y diferentes concentraciones de la

molécula probada. La concentración de insulina en los sobrenadantes recogidos se mide con ELISA utilizando anticuerpo de insulina de rata (Insulin Rat Elit PLUS, referencia cat. 10-1145-01).

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que estos ejemplos no limitan la invención y solo tienen la intención de sugerir un método para practicar la invención.

5 Las personas expertas en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar un número de otros activadores de glucoquinasa de la invención, y métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se consideran dentro del alcance de la misma. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no especificados de acuerdo con la invención se puede realizar exitosamente mediante modificaciones evidentes a aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, al proteger de forma apropiada los grupos
10 interfirientes, al utilizar otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes a aquellos descritos, y/o al realizar modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas aquí o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

15 Anteriormente y adelante, todas las temperaturas de indican en °C. En los siguientes ejemplos, "trabajo convencional" significa: que si es necesario, se agrega agua, se ajusta el pH, si es necesario, entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

20 Espectrometría de masas (MS): EI (ionización de impacto de electrón) M⁺
FAB (bombardeo de átomo rápido) (M+H)⁺
ESI (ionización por electrocrocado) (M+H)⁺ (a menos que se indique lo contrario)

Puntos de Fusión (mp.): los puntos de fusión se determinan con un Punto de Fusión BÜCHI B-540

Condiciones para LC-MS

25 Los datos de masa (MH⁺, dados como valores m/z) se toman de las mediciones LC-MS y se registran con un Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con un detector ELS Sedex 75 de ERC con las siguientes características: fuente de ión: Electrocrocado (modo positivo); Barrido: 100-1000 m/z; voltaje de fragmentación: 60 V; temperatura del Gas: 300°C, DAD: 220 nm.

Índice de flujo: 2.4 ml/Min. El divisor utilizado reduce el índice de flujo después del DAD para el MS a 0,75 ml/Min.

30 Columna: Velocidad de Cromolith ROD RP-18e 50-4.6

Disolvente: LiChrosolv (Merck KGaA)

Disolvente A: H₂O (0.01% de TFA)

Disolvente B: ACN (0.01% de TFA)

35 Método A: En 2.6 min de 96% de A a 100% de B. Seguido por 0.7 min 100% de B. Condiciones SFC para separación de enantiómero

Minigramo Berger SFC™ (tubería: modo preparativo)

Columna: Chiralpak AS-H (Daicel), 5 µm, 4.6 mm x 250 mm eluyente: método A: 85% de CO₂/15% de MeOH; método B: 70% de CO₂/30% de MeOH flujo: 5 ml/min

Presión de salida: 100 bar

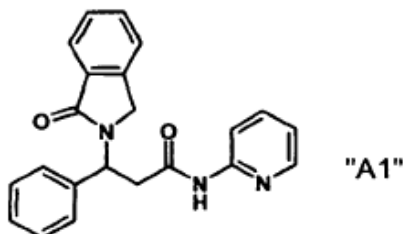
40 Temperatura de columna: 35°C

UV: 250 nm

Inyecciones preparativas: método A: 100 µl de una solución de 4 mg/ml de ACN/MeOH (1:1); método B: 100 µl de una solución de 5 mg/ml de ACN/MeOH (3:2).

Ejemplo 1

Preparación de 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-fenil-N-piridina-2-il-propionamida ("A1")



5

Etapa A: Benzaldehído (6 mmol, 1 eq), amida de ácido 2-metil- propano-2-sulfínico (1 eq) y ortotitanato de tetraetilo (3 eq) se disuelven en THF anhidro bajo nitrógeno (J. Org. Chem. 2003, 68, 9948-9957). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte en solución salina y se agita vigorosamente. La suspensión resultante se filtra a través de Celita y la torta de filtro se extrae con acetato de etilo. El filtrado se transfiere a un embudo de separación, donde la capa acuosa se separa y se extrae 3x con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran en vacío. Se obtiene 1-fenil-metilideno amida de ácido Tert.-butano-sulfínico como un aceite amarillento claro (90% de rendimiento); ES-MS (MH⁺) = 210.2; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 8.56 (s, 1 H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 1.19 (s, 9H).

10

Etapa B: Bajo condiciones anhidras se enfría una solución de i-Pr₂NH (2.2 eq) en 60 mL de THF a 0°C (J. Org. Chem. 2003, 68, 9948-9957). Se agrega n-BuLi (2.1 eq, solución 1.6 M en hexano) a través de una jeringa y la solución se agita durante 30 min. La solución luego se enfría a -78°C. Una solución de éster de metilo de ácido acético (2 eq) en 1 mL de THF se agrega a través de una jeringa y la solución de reacción se agita durante 30 min. A esta solución se agrega CITi (O*i*-Pr)₃ (4.2 eq) en 20 mL de THF y la solución se agita durante 30 min. Una solución del 1-fenil-metilideno amida de ácido tert.-butano-sulfínico (5.4 mmol, 1 eq) en 5 mL de THF se agrega lentamente a través de una jeringa y la solución se agita durante 3 h a -78°C. Luego la terminación de la reacción de determina por TLC, se agrega una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL) y la suspensión se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con H₂O y se agita vigorosamente para disolver el precipitado. La mezcla luego se decanta en un embudo de separación, y el sólido restante se diluye con partes iguales de H₂O y acetato de etilo y se agita vigorosamente durante 15 min. La mezcla luego se agrega al embudo de separación y la capa orgánica se recolecta. La capa acuosa luego se extrae 3x con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con Na₂SO₄, y se concentran en vacío. Se obtiene éster de metilo de ácido 3- (2-Metil-propano-2-sulfinilamino) -3-fenilpropiónico como un sólido incoloro claro (102% de rendimiento); ES-MS (MH⁺) = 284.1; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 7.35-7.23 (m, 5H), 5.59 (d, 1H, 6.1 Hz), 4.63 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1 H), 1.06 (s, 9H).

20

25

30

Etapa C: Se disuelve éster de metilo de ácido 3- (2-Metil-propano-2-sulfinilamino) -3-fenil-propiónico (1.73 mmol, 1 eq) en 10 mL de metanol (J. Org. Chem., 2002, 67, 7819-7832). Se agrega una solución de HCl en dioxano (4 M, 10 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 45 min y se concentra en vacío. Se obtiene clorhidrato de éster de metilo de ácido 3-Amino-3-fenil-propiónico como un aceite viscoso amarillo (135% del producto crudo); ES-MS (MH⁺) = 181.1.

35

Etapa D: clorhidrato de éster de metilo de ácido 3-Amino-3-fenil-propiónico (1.3 mmol, 1 eq), benceno-1,2-dicarbaldehído (0.8 eq) y ácido glacial (15 eq) se disuelven en diclorometano y se somete a reflujo durante 2 h (J. Chem. Soc., Chem Commun 1985, 1183). La mezcla se concentra en vacío y se particiona diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en vacío. Se obtiene éster de metilo de ácido 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-fenil propiónico como un sólido marrón (83 % de rendimiento); ES-MS (MH⁺) = 296.2; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 7.73-7.30 (m, 9H), 5.82-5.78 (m, 1 H) 4.54 (d, 1H, 17.4Hz), 4.14 (d, 1H, 17.4Hz), 3.57 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 2H).

40

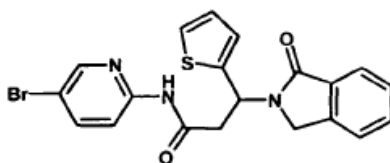
Etapa E: Éster de metilo de ácido 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-fenil-propiónico (0.5 mmol, 1 eq) se disuelve en 8 mL de NaOH 1 M /MeOH (25 % V/V) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se acidifica con HCl 1 M y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en vacío. Se obtiene ácido 3- (1-Oxo- 1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-fenil-propiónico como un residuo rojo-naranja (81 % de rendimiento); ES-MS (MH⁺) = 282.2.

45

5 Etapa F: Se suspenden ácido 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-fenil-propiónico (0.42 mmol, 1 eq), 2-amino piridina (1.5 eq), HBTU [2- (1 H-benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfat], (1.5eq) y N-etil diisopropilamina (1.5 eq) en cloroformo y se hacen reaccionar en el microondas (90 min, 120° C, Optimizador Emrys). La mezcla resultante se particiona entre cloroformo y agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en vacío. El producto crudo se disuelve en DMSO y se purifica mediante LC/MS (fase inversa). Se obtiene 3- (1- Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-fenil-N-piridina-2-il-propionamida ("A1") como un sólido marrón (36% de rendimiento); ES-MS (MH⁺) = 358.2; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10.72 (s, 1 H), 8.29 (d, 1H, 4.8Hz), 7.97 (d,1H, 8.3Hz), 7.73-7.27 (m, 10H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 4.62 (d, 1 H, 17.5Hz), 4.18 (d, 1H, 17.5Hz), 3.39-3.32 (m, 2H).

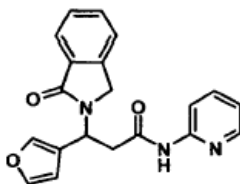
10 Se obtienen los siguientes compuestos de forma análoga

N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-tiofeno-2-il-propionamida ("A2")



ES-MS (MH⁺) = 442.3;

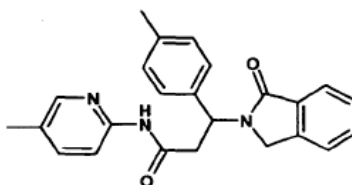
3-Furan-3-il-3- (1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("A3")



15

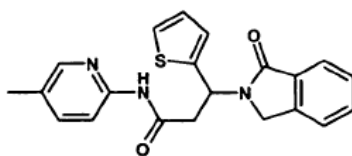
ES-MS (MH⁺) = 448.2;

N- (5-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida ("A4")



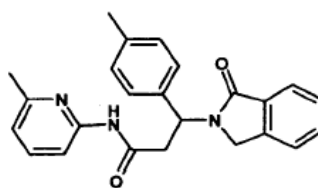
ES-MS (MH⁺) = 386.4;

20 N- (5-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-tiofeno-2-il-propionamida ("A5")



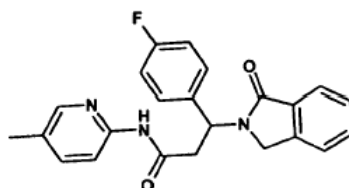
ES-MS (MH⁺) = 378.3;

N- (6-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida ("A6")



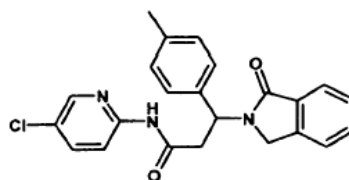
ES-MS (MH^+) = 386.3;

3- (4-Fluoro-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("A7")



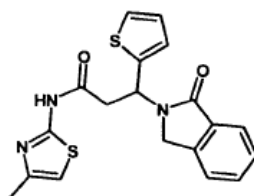
5 ES-MS (MH^+) = 390.5;

N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida ("A8")



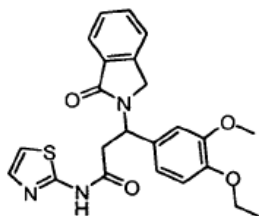
ES-MS (MH^+) = 406.2;

N- (4-Metil-tiazol-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-tiofeno-2-il-propionamida ("A9")



10

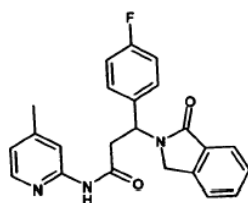
ES-MS (MH^+) = 384.4; 3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-tiazol-2-il-propionamida ("A10")



15

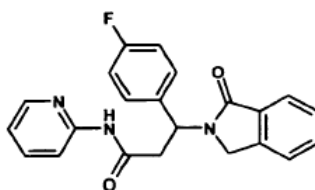
ES-MS (MH^+) = 438.0; 1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 12.28 (br, s, 1H), 7.67 (d, 1 H, 7.5Hz), 7.59-7.44 (m, 4H), 7.17 (d, 1H, 3.6Hz), 6.98 (d, 1H, 1.9Hz), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.86 (dd, 1H, 8.7/6.9Hz), 4.57 (d, 1 H, 17.4Hz), 4.18 (d, 1H, 17.4Hz), 3.98 (cuart., 2H, 6.7Hz), 3.75 (s, 3H), 3.38-3.27 (m, 2H (conocidos del espectro de intercambio de TFA)), 1.30 (t, 3H, 7.0Hz);

3- (4-Fluoro-fenil)-N- (4-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("A11")



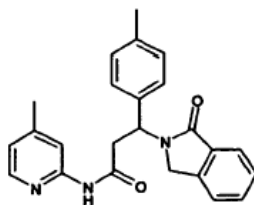
ES-MS (MH⁺) = 390.4;

3- (4-Fluoro-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("A12")



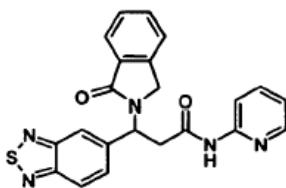
5 ES-MS (MH⁺) = 376.2;

N- (4-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida ("A13")



ES-MS (MH⁺) = 386.5;

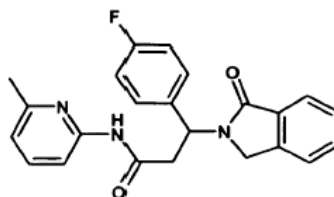
3-Benzo [1,2,5]tiadiazol-5-il-3- (1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("A14")



10

ES-MS (MH⁺) = 416.0; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.76 (s, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.13 (s, 1 H), 8.08 (d, 1H, 9.2Hz), 7.97 (d, 1H, 8.3Hz), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1 H), 6.11-6.08 (m, 1H), 4.66 (d, 1H, 17.4Hz), 4.29 (d, 1H, 17.4Hz), 3.59-3.35 (m, 2H);

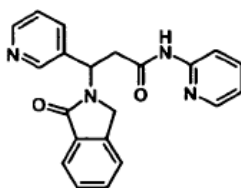
3- (4-Fluoro-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("A15")



15

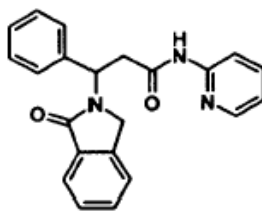
ES-MS (MH⁺) = 390.4;

3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-piridina-3-il-N-piridina-2-il-propionamida ("A16")



ES-MS (MH^+) = 358.2; 1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 10.72 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, 4.8Hz), 7.97 (d, 1 H, 8.3Hz), 7.73-7.27 (m, 10H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, 17.5), 4.18 (d, 1H, 17.5Hz), 3.39-3.32 (m, 2H);

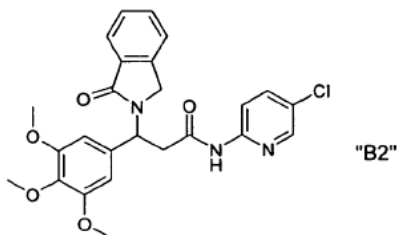
5 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-fenil-N-piridina-2-il-propionamida ("A17")



ES-MS (MH^+) = 358.2.

Ejemplo 2

10 Preparación de N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - propionamida ("B2")



15 Etapa A: Se suspenden 3,4,5-Trimetoxi benzaldehído (10 mmol, 1 eq), ácido malónico (1 eq) y acetato de amonio (1.3 eq) en EtOH y se somete a reflujo durante 16 h (Tetrahedron, 58 (2002) 7449-7461). Luego de enfriamiento a temperatura ambiente se forma un precipitado blanco. La mezcla se concentra en vacío y el sólido blanco se particiona entre EtOAc y se diluye HCl acuoso (pH 2). La fase acuosa se concentra en vacío. Se obtiene ácido 3-Amino-3- (3,4,5-trimetoxifenil) –propiónico (producto crudo) como un sólido blanco (51% de rendimiento); ES-MS (MH^+) = 239.0 (M-NH $_2$).

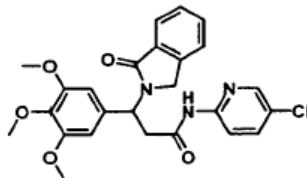
20 Etapa B: Se suspenden ácido 3-Amino-3- (3,4,5-trimetoxi-fenil) –propiónico (3.66 mmol, 1 eq), benceno-1 ,2-dicarbaldéhido (1eq) y ácido acético (16 eq) en diclorometano y se someten a reflujo durante 2 h. El filtrado se concentra en vacío, se disuelve en DCM y se extrae con agua. La fase orgánica se reduce bajo vacío. El aceite resultante se suspende en NaOH 1 M y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La solución se lava con EtOAc y la fase acuosa se acidifica con HCl 1 M (pH 2) y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se reduce bajo vacío, se disuelve en DCM y se agrega resina AM 3- (4- (hidrazinosulfonil)fenil)propionilo. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 16 h. El filtrado se concentra en vacío, se disuelve en DMSO y se purifica mediante LC/MS prep. (fase inversa). Se obtiene ácido 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol- 2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) –propiónico como una película incolora clara (20% de rendimiento); ES-MS (MH^+) = 372.0; pf. 162-164° C; 1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ [ppm] 12.37 (br s, 1H), 7.69 (d, 1 H, 7.6Hz), 7.62-7.45 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 5.68 (t, 1 H, 7.9Hz), 4.53 (d, 1H, 17.9Hz), 4.20 (d, 1H, 17.9Hz), 3.76 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.14 (d, 2H, 7.9Hz) .

30 Etapa C: Síntesis para la etapa F del ejemplo 1. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (éter de petróleo /EtOAc, Si60). Se obtiene N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B2") como polvo blanco (19% de rendimiento); ES-MS (MH^+) = 482.0; pf. 214° C (dec.); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 10.85 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H, 2.6Hz), 8.00 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.83 (dd, 1H, 9.1/2.6Hz), 7.67 (d, 1 H, 7.5Hz), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.83 (dd, 1 H, 8.8/7.1 Hz), 4.58 (d, 1H, 17.5Hz), 4.22 (d, 1H, 17.5Hz), 3.76 (s, 6H), 3.63 (s,3H), 3.36-3.23 (m, 2H).

Se separan los enantiómeros mediante SFC (método A).

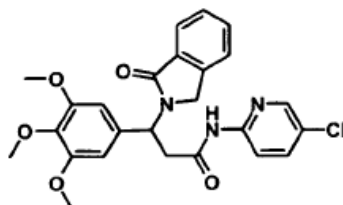
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

(+)-N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1, 3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("C1")



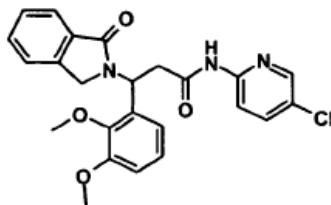
5 ES-MS (MH^+) = 482.0; t_R = 2.18 min (método A) (α_D^{20} = +2.6° (c = 0.06 en $CHCl_3$);

(-)-N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("C2")



ES-MS (MH^+) = 482.0; t_R = 1.93 min (método A);

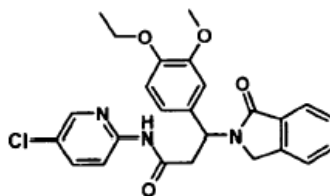
N- (5-Cloro-piridina -2-il) -3-(2,3-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C3")



10

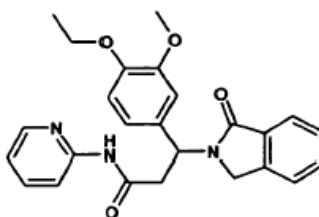
ES-MS (MH^+) = 452.0;

(+)-N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C4")



ES-MS (MH^+) = 466.5; t_R = 3.47 min (método B);

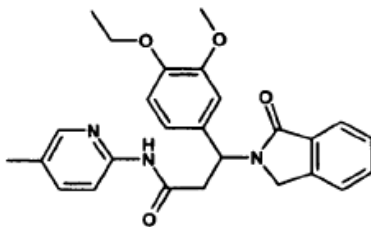
15 (-)-N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C5")



ES 2 388 475 T3

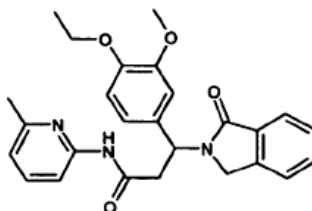
ES-MS (MH^+) = 466.5; t_R = 2.46 min (método B);

3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("C6")



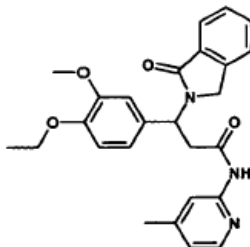
ES-MS (MH^+) = 432.2;

5 3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C7")



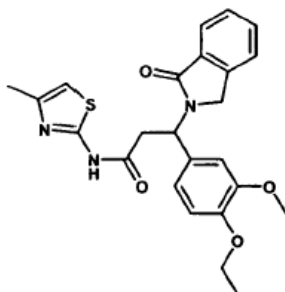
ES-MS (MH^+) = 446.6;

3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C8")



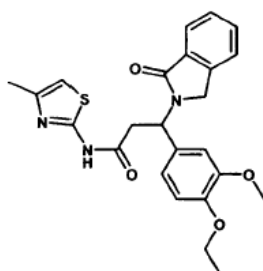
10 ES-MS (MH^+) = 446.6;

3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (4-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C9")



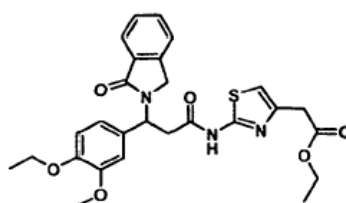
ES-MS (MH^+) = 446.6;

3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (4-metil-tiazol-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C10")



ES-MS (MH^+)=452.3;

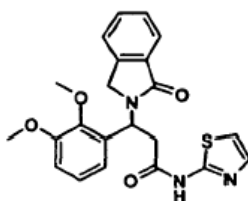
Éster de etilo de ácido {2-[3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionilamino]-tiazol-4-il}-acético ("C11")



5

ES-MS (MH^+) = 524.0; 1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 12.33 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 4H), 6.97-6.86 (m, 4H), 5.84 (dd, 1H, 8.7/7.1Hz), 4.56 (d, 1 H, 17.4Hz), 4.16 (d, 1H, 17.4Hz), 4.07 (cuart., 2H, 7.0Hz), 3.97 (cuart., 2H, 7.0Hz), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, 7.0Hz), 1.17 (t, 3H, 7.0Hz);

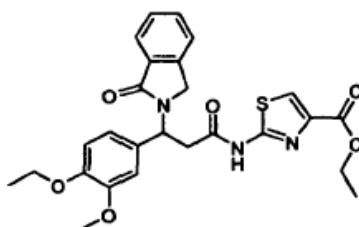
3- (2,3-Dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-tiazol-2-il-propionamida ("C12")



10

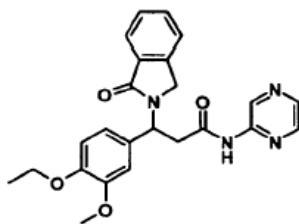
ES-MS (MH^+) = 424.0;

Éster de etilo de ácido 2-[3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionilamino]-tiazol-4-carboxílico ("C13")



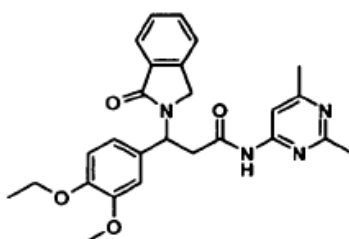
15 ES-MS (MH^+) = 510.0;

3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-pirazina-2-il-propionamida ("C14")



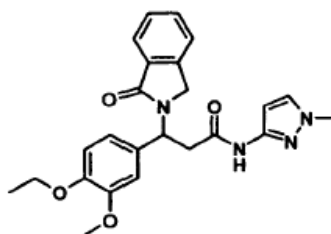
5 ES-MS (MH^+) = 433.0; 1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 10.97 (br,s, 1H), 9.21 (d, 1 H, 1.2Hz), 8.38 (dd, 1H, 2.5/1.4Hz), 8.34 (d, 1H, 2.5Hz), 7.67 (d, 1H, 7.5Hz), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, 1.6Hz), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.87 (dd, 1 H, 9.0/6.7Hz), 4.59 (d, 1H, 17.5Hz), 4.17 (d, 1 H, 17.5Hz), 3.98 (cuart., 2H, 6.9Hz), 3.76 (s, 3H), 3.39-3.26 (m, 2H), 1.3 (t, 3H, 6.9Hz);

N- (2,6-Dimetil-pirimidina-4-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C15")



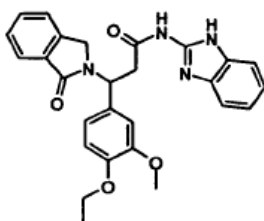
10 ES-MS (MH^+) = 461.0; 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 11.03 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, 6.4Hz), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1 H), 7.03 (d, 1H, 1.8H), 6.99-6.91 (m, 2H), 5.90 (dd, 1H, 9.0/6.6Hz), 4.62 (d, 1H, 17.5Hz), 4.22 (d, 1 H, 17.5Hz), 4.03 (cuart., 2H, 7.0Hz), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.26 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.37-1.30 (m, 3H);

3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (1-metil-1H-pirazol-3-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C16")



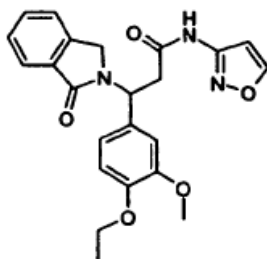
15 ES-MS (MH^+) = 435.0; 1NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 10.59 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, 7.5Hz), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 6.97 (d,1H, 1.8H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.34 (d, 1 H, 2.2Hz), 5.85-5.81 (m,1H), 4.57 (d, 1 H, 17.5Hz), 4.17 (d, 1H, 17.5Hz), 3.97 (cuart., 2H, 7.0Hz), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, 14.5/6.9Hz), 3.11-3.06 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 3H);

N- (1H-Bencimidazol-2-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C17")

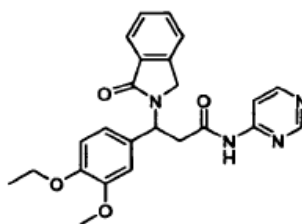


20 ES-MS (MH^+) = 471.0; 1NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 7.67 (d, 1H, 7.6Hz), 7.58 (d, 2H, 4.0Hz), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 7.02 (d,1H, 1.3Hz), 6.95-6.91 (m, 2H), 5.92-5.88 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, 17.5Hz), 4.21 (d, 1H, 17.5Hz), 3.98 (cuart., 2H, 7.0Hz), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, 7.0Hz);

3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -N-isoxazol-3-il-3- (1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C18")

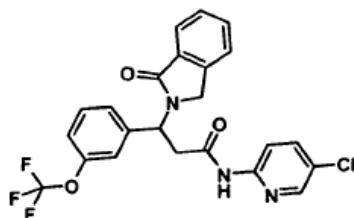


ES-MS (MH^+) = 422.0; 3-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidina-4-il-propionamida ("C19")



5 ES-MS (MH^+) = 433.0; $^1R_{MN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 11.05 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.52 (d, 1H, 5.8Hz), 7.89-7.87 (m, 1 H), 7.59 (d, 1H, 7.6Hz), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1 H), 6.91 (d, 1H, 1.7Hz), 6.86-6.80 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H, 9.0/6.7Hz), 4.89 (d, 1H, 17.4Hz), 4.09 (d, 1H, 17.4Hz), 3.90 (cuart., 2H, 7.0Hz), 3.67 (s, 3H), 3.34-3.18 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 3H);

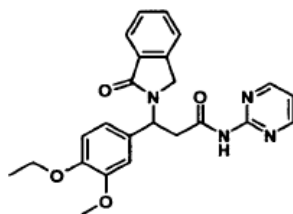
N-(5-Cloro-piridina-2-il)-3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-propionamida ("C20")



10

ES-MS (MH^+) = 476.0; 1NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 10.91 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, 2.5Hz), 8.00 (d, 1H, 9.0Hz), 7.83 (dd, 1H, 9.0/2.7Hz), 7.68 (d, 1 H, 7.6Hz), 7.60-7.26 (m, 7H), 5.91 (dd, 1H, 9.1/6.6Hz), 4.63 (d, 1H, 17.5Hz), 4.27 (d, 1H, 17.5Hz), 3.46-3.24 (m, 2H);

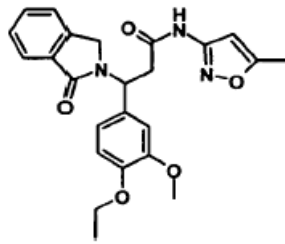
3-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidina-2-il-propionamida ("C21")



15

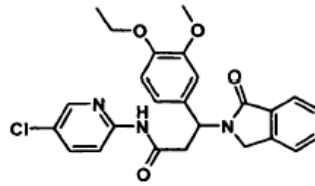
ES-MS (MH^+) = 433.2;

3-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida ("C22")



ES-MS (MH⁺) = 436.0.

N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("C23")



5 Datos Farmacológicos

Tabla 1 Ensayo de Activación de Glucoquinasa

Compuesto No.	Veces de activación (humana)	EC ₅₀ (humano)
"B7"		B
"B6"		C
"B5"		C
"B2"		B
"C5"		C
"C4"		C
"C3"		C
"C1"		B
"C23"		C
Veces de activación / EC ₅₀ : 10 nM - 1 μM = A		
1 μM - 10 μM = B		
> 10 μM = C		

Los siguientes ejemplos se relacionan con preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Frascos de inyección

5 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención y 5 g de hidrogenfosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 utilizando ácido clorhídrico 2N, se filtra estéril, se transfiere en frascos de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada frasco de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao se funde, se vierte en moldes y se le deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

10 Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención, 9.38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 mL de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se hace hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Se puede utilizar esta solución en la forma de gotas para ojos.

15 Ejemplo D: Ungüentos

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención con 99.5 g de Vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

20 Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de papa, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se presiona para dar comprimidos en una forma convencional en tal una forma que cada comprimido contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

Se presionan los comprimidos de forma análoga al Ejemplo E y posteriormente se recubren en una forma convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

25 Ejemplo G: Cápsulas

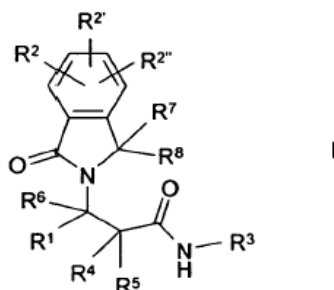
Se introducen 2 kg de ingrediente activo de acuerdo con la invención en cápsulas de gelatina dura en una manera convencional en tal una forma que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

30 Una solución de 1 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra estéril, se transfiere en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en los que

5 R^1 significa Ar o Het,

R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ significan H,

R^3 significa Het,

R^4 , R^5 significan H,

R^6 significa H, R^7 , R^8 significan H,

10 R^9 , R^{10} significan H,

R^{11} significa H o A,

A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 10 átomos de C, en los que 1 a 7 átomos de H se pueden reemplazar por F y/o Cl,

Ar significa fenilo, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A,

15 Hal y/o O $(CR^9R^{10})_mR^{11}$,

Het significa un heterocíclico aromático o mono o bicíclico insaturado que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden ser mono-, di- o trisustituidos por Hal, A y/o $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1, 2, 3 o 4,

20 y sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de estos en todas las relaciones, que excluyen los compuestos seleccionados del grupo

N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

3- (3,4-Dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida,

25 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-3- (3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,

N- (5-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,

- N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-fluoro-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,
 3- (3,4-Dimetoxi-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,
 N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida,
 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridin-2-il-3-tiofeno-2-il-propionamida,
 5 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,
 N- (6-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,
 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (4-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,
 3- (3,4-Dimetoxi-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,
 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida,
 10 3- (4-Metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida,
 N- (4-Metil-tiazol-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida,
 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-tiazol-2-il-3- (3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida.

2. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 en los que Het significa pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, benzo [1,3]dioxolilo, bencimidazolilo, benzo [1,2,5]tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, que pueden ser mono-, di- o trisustituidos por Hal, A y/o (CR⁹R¹⁰)_mCOOR¹¹,

y sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

3. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionados del grupo

No.	Nombre y/o estructura
"A1"	3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-fenil-N-piridina-2-il-propionamida
"A2"	N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-tiofeno-2-il-propionamida
"A3"	3-Furan-3-il-3- (1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida
"A4"	N- (5-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida
"A5"	N- (5-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-tiofeno-2-il-propionamida
"A6"	N- (6-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida
"A7"	3- (4-Fluoro-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida
"A8"	N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida
"A9"	N- (4-Metil-tiazol-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-tiofeno-2-il-propionamida
"A10"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-tiazol-2-il-propionamida
"A11"	3- (4-Fluoro-fenil)-N- (4-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida

(continuación)

No.	Nombre y/o estructura
"A12"	3- (4-Fluoro-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida
"A13"	N- (4-Metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida
"A14"	3-Benzo [1,2,5]tiadiazote-5-il-3- (1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida
"A15"	3- (4-Fluoro-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida
"A16"	3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-piridina-3-il-N-piridina-2-il-propionamida
"A17"	3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-fenil-N-piridina-2-il-propionamida
"C1"	(+)-N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - propionamida
"C2"	(-)-N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - propionamida
"C3"	N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(2,3-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida
"C4"	(+)-N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida
"C5"	(-)-N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida
"C6"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida
"C7"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida
"C8"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida
"C9"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (4-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida
"C10"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (4-metil-tiazol-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida
"C11"	{2-[3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionilamino]-tiazol-4-il}- acetic acid etil ester
"C12"	3- (2,3-Dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-tiazol-2-il-propionamida
"C13"	2-[3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionilamino]-tiazol-4-carboxilic acid etil ester
"C14"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-pirazina-2-il-propionamida
"C15"	N- (2,6-Dimetil-pirimidina-4-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - propionamida

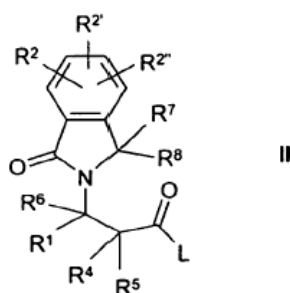
(continuación)

No.	Nombre y/o estructura
"C16"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (1-metil-1H-pirazol-3-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) – propionamida
"C17"	N- (1H-Bencimidazol-2-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) – propionamida
"C18"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -N-isoxazol-3-il-3- (1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) – propionamida
"C19"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-pirimidina-4-il-propionamida
"C20"	N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-(3-trifluorometoxi-fenil) – propionamida
"C21"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-pirimidina-2-il-propionamida
"C22"	3- (4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-N- (5-metil-isoxazol-3-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) – propionamida
"C23"	N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) – propionamida

5 y sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

4. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las Reivindicaciones 1-3 y sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, **caracterizado porque**

un compuesto de la fórmula II



10 en el que

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactiva y funcionalmente y

R¹, R², R^{2'}, R^{2''}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los mismos significados indicados en Reivindicación 1,

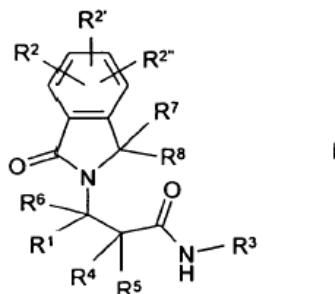
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



15 en el que

R³ tiene los significados indicados en la Reivindicación 1, y/o una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

5. Los medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I



5 en el que

R¹ significa Ar o Het,

R², R^{2'}, R^{2''} significan H,

R³ significa Het,

R⁴, R⁵ significan H,

10 R⁶ significa H,

R⁷, R⁸ significan H,

R⁹, R¹⁰ significan H,

R¹¹ significa H o A,

15 A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 10 átomos de C, en los que 1 a 7 átomos de H se pueden reemplazar por F y/o Cl,

Ar significa fenilo, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal y/o O (CR⁹R¹⁰)_mR¹¹,

Het significa un heterocíclico aromático o mono o bicíclico insaturado que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden ser mono-, di- o trisustituidos por Hal, A y/o (CR⁹R¹⁰)_mCOOR¹¹,

20 Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1, 2, 3 o 4,

y/o sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

25 6. Los medicamentos de acuerdo con la Reivindicación 5, que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I, en el que

Het significa pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzo [1,3]dioxolilo, bencimidazolilo, benzo [1,2,5]tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, que pueden ser mono-, di- o trisustituidos por Hal, A y/o (CR⁹R¹⁰)_mCOOR¹¹,

30 y/o sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

7. Los medicamentos de acuerdo con la Reivindicación 5, que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 o un compuesto seleccionado del grupo

- N- (5- Bromo- piridina- 2- il) - 3- (1- oxo- 1,3- dihidro- isoindol- 2- il) - 3- (3,4,5- trimetoxi- fenil) -propionamida ("B1"),
- N- (5-Cloro- piridina- 2- il) - 3- (1- oxo- 1,3- dihidro- isoindol- 2- il) - 3- (3,4,5- trimetoxi- fenil) -propionamida ("B2"),
- 5 3- (3,4-Dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("B3"),
- 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-3- (3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B4"),
- N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B5"),
- N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(3,4-dimetoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B6"),
- 10 N- (5-Metil- piridina- 2- il) - 3- (1- oxo- 1,3- dihidro- isoindol- 2- il) - 3- (3,4,5- trimetoxi- fenil) -propionamida ("B7"),
- N- (5-Cloro-piridina-2-il) -3-(4-fluoro-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B8"),
- 3- (3,4- Dimetoxi- fenil)-N- (5- metil- piridina- 2- il) - 3- (1- oxo- 1,3- dihidro- isoindol- 2- il) -propionamida ("B9"),
- N- (5-Bromo-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -3-p-tolil-propionamida ("B10"),
- 15 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridin-2-il-3-tiofeno-2-il-propionamida ("B11"),
- 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (6-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B12"),
- N- (6-Metil- piridina- 2- il) - 3- (1- oxo- 1,3- dihidro- isoindol- 2- il) - 3- (3,4,5- trimetoxi- fenil) -propionamida ("B13"),
- 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (4-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B14"),
- 20 3- (3,4- Dimetoxi- fenil)-N- (6- metil- piridina- 2- il) - 3- (1- oxo- 1,3- dihidro- isoindol- 2- il) -propionamida ("B15"),
- 3- (4-Metoxi-fenil)-N- (5-metil-piridina-2-il) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -propionamida ("B16"),
- 3- (4-Metoxi-fenil) -3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-piridina-2-il-propionamida ("B17"),
- 25 N- (4-Metil- tiazol- 2- il) - 3- (1- oxo- 1,3- dihidro- isoindol- 2- il) - 3- (3,4,5- trimetoxi- fenil) -propionamida ("B18"),
- 3- (1-Oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) -N-tiazol-2-il-3- (3,4,5-trimetoxi-fenil) -propionamida ("B19").

8. Uso de los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 5-7, y sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección, donde la enfermedad o afección es diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes mellitus no dependiente de insulina, obesidad, neuropatía y/o nefropatía.

9. Los medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5-7 y/o sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y por lo menos un ingrediente activo del medicamento adicional.

10. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

35 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5-7 y/o sales farmacéuticamente utilizables y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

(b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo del medicamento adicional.