

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 105**

51 Int. Cl.:

C07D 231/40 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2008 E 08801938 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2197849**

54 Título: **Derivados de N-(pirazol-3-il)-benzamida como activadores de la glucoquinasa**

30 Prioridad:

09.10.2007 EP 07019692

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

14.05.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**BURGDORF, LARS, THORE;
CARNIATO, DENIS;
EMDE, ULRICH;
BEIER, NORBERT;
GLEITZ, JOHANNES y
CHARON, CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 403 105 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-(pirazol-3-il)-benzamida como activadores de la glucoquinasa

Antecedentes de la invención.

5 La presente invención tiene el objeto de buscar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellas que se puedan 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 la glucoquinasa, tal como diabetes mellitus, y métodos para preparar dichos compuestos. También se proporcionan métodos para tratar enfermedades y trastornos caracterizados por una baja activación de la actividad de la glucoquinasa, o que se puedan tratar mediante la activación de la glucoquinasa, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención.

15 La identificación de pequeños compuestos que activan, regulan y/o modulan de manera específica la transducción de señal de la glucoquinasa es, por tanto, deseable y 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 la Diabetes Tipo 1 y 2, obesidad, neuropatía y/o nefropatía.

20 De manera sorprendente, hemos observado que los derivados de N-(pirazol-3-il)-benzamida activan la glucoquinasa; por lo tanto, estos compuestos son especialmente adecuados para la prevención y el tratamiento de la Diabetes Tipo 1 y 2, obesidad, neuropatía y/o nefropatía. Se ha observado que los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas, mientras que son bien toleradas.

En particular, muestran efectos que activan la glucoquinasa.

25 La presente invención, por lo tanto, hace referencia a compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos y/o ingredientes activos de medicamentos en el tratamiento y/o la 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 la 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 que se encuentre en necesidad de dicha administración.

30 El anfitrión o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo 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.

35 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 conducen a la 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, una 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 en ratones genéticamente modificados con un gen desactivado (knock-out) (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 isoenzimas de 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 de la GK para detectar un aumento en la glucosa y facilitar la secreción de insulina inducida por glucosa.

- 5 Los múltiples mecanismos de acción sugieren que los activadores de GK ejercerán sus efectos biológicos en los pacientes diabéticos y obesos al mejorar la conciencia sobre la glucosa corporal total, lo 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, unido con una supresión de la producción de glucosa hepática, sin inducir hipoglicemia severa.

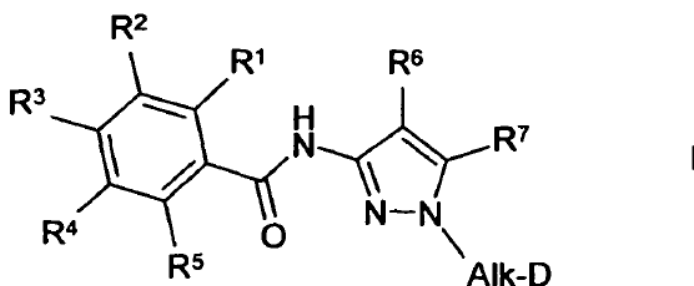
10

Arte previo

Otros derivados de la benzamida se revelan como activadores de la glucoquinasa en 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

- 15 Resumen de la invención

La invención hace referencia a compuestos únicos de acuerdo a la reivindicación 1 cubierta por la fórmula I



en la que

- 20 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 cada uno, independientemente uno del otro, significan H, A, OA, Hal, $[C(R^{12})_2]_mAr$, $[C(R^{12})_2]_mHet$, $[C(R^{12})_2]_mO[C(R^{12})_2]_mR^{12}$, $S(O)_nR^{12}$, $NR^{10}R^{11}$, NO_2 , CN, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_nR^{11}$, COR^{10} , SO_3H , $SO_nNR^{10}R^{11}$, $O-Alk-NR^{10}R^{11}$, $O[C(R^{12})_2]_mCONR^{10}R^{11}$, $O-Alk-NR^{10}COR^{11}$, $O[C(R^{12})_2]_mHet$, $O[C(R^{12})_2]_mAr$, $S(O)_n[C(R^{12})_2]_mHet$ o $S(O)_n[C(R^{12})_2]_mAr$,

- 25 R^6, R^7 cada uno, independientemente uno del otro, significan H, A, $[C(R^{12})_2]_mAr$, $[C(R^{12})_2]_mHet$, $[C(R^{12})_2]_mOCOA$, $[C(R^{12})_2]_mO[C(R^{12})_2]_mR^{12}$, $S(O)_nR^{12}$, $NR^{10}R^{11}$, CN, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_nR^{11}$, COR^{10} , SO_3H , $SO_nNR^{10}R^{11}$, $O-Alk-NR^{10}R^{11}$, $O[C(R^{12})_2]_mCONR^{10}R^{11}$, $O-Alk-NR^{10}COR^{11}$, $O[C(R^{12})_2]_mHet$, $O[C(R^{12})_2]_mAr$, $S(O)_n[C(R^{12})_2]_mHet$ o $S(O)_n[C(R^{12})_2]_mAr$,

D significa Ar o Het,

R^{10}, R^{11} cada uno, independientemente uno del otro, significan H, A, Ar o Het,

- 30 A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO_2 , NH, NA' , NAr , $NHet$ y/o por grupos $-CH=CH-$ y/o además 1 a 7 átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F, Cl, Br, =S, = NR^{12} y/o =O

o

significa cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de C, que es no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por =O, F, Cl, OH, OA' , OAr' , $OHet'$, SO_nA' , SO_nAr' , SO_nHet' , NH_2 , NHA' , NA'_2 , $NHar'$ y/o $NHHet'$,

- 35 A' significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 6 átomos de C, en el que 1 a 7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o Cl,

Alk significa alquileo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido por A, Hal, $[C(R^{12})_2]_mAr'$, $[C(R^{12})_2]_mHet'$, $O[C(R^{12})_2]_mR^{12}$, $S(O)_nR^{12}$, NH_2 , NHA' , NA'_2 , $NHAr'$, $NHHet'$, NO_2 , CN , $COOR^{12}$, $CON(R^{12})_2$, $NR^{12}COR^{12}$, $NR^{12}CON(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_nR^{12}$, COR^{12} , SO_3H , $SO_nN(R^{12})_2$, $O-Alk-N(R^{12})_2$, $O[C(R^{12})_2]_mCON(R^{12})_2$, $O-Alk-NR^{12}COR^{12}$, $O[C(R^{12})_2]_mHet'$, $O[C(R^{12})_2]_mAr'$, $S(O)_n[C(R^{12})_2]_mHet'$ y/o $S(O)_n[C(R^{12})_2]_mAr'$,

Het significa un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, $[C(R^{12})_2]_mAr'$, $[C(R^{12})_2]_mHet'$, $O[C(R^{12})_2]_mAr'$, $O[C(R^{12})_2]_mHet'$, $[C(R^{12})_2]_m$ cicloalquilo, $[C(R^{12})_2]_mOR^{12}$, $[C(R^{12})_2]_mN(R^{12})_2$, NO_2 , CN , $[C(R^{12})_2]_mCOOR^{12}$, $O[C(R^{12})_2]_mCOOR^{12}$, $[C(R^{12})_2]_mCON(R^{12})_2$, $[C(R^{12})_2]_mCONR^{12}N(R^{12})_2$, $O[C(R^{12})_2]_mCON(R^{12})_2$, $O[C(R^{12})_2]_mCONR^{12}N(R^{12})_2$, $[C(R^{12})_2]_mNR^{12}COA$, $NR^{12}CON(R^{12})_2$, $[C(R^{12})_2]_mNR^{12}SO_2A$, COR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $S(O)_mA$, $=S$, $=NR^2$ y/o $=O$ (oxígeno de carbonilo),

Ar' significa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, NO_2 , CN , $COOR^{12}$, $CON(R^{12})_2$, $NR^{12}COA$, $NR^{12}CON(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2A$, COR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $S(O)_nA$, $[C(R^{12})_2]_mCOOR^{12}$ y/u $O[C(R^{12})_2]_mCOOR^{12}$,

Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, NO_2 , CN , $COOR^{12}$, $CON(R^{12})_2$, $NR^{12}COA$, $NR^{12}SO_2A$, COR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $S(O)_nA$, $=S$, $=NR^{12}$ y/o $=O$ (oxígeno carboxilo),

R^{12} significa H o alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C o significa cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de C, no sustituido o mono-sustituido por $=O$,

Hal significa F, Cl, Br o I,

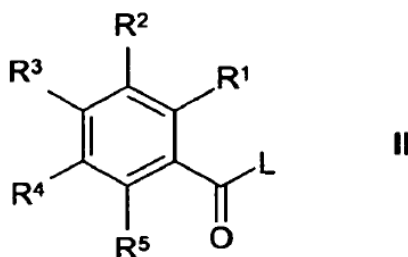
m significa 0, 1, 2, 3 o 4,

n significa 0, 1 o 2,

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

La invención hace referencia a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, y las sales de los mismos, y a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y las sales y estereoisómeros de los mismos utilizables farmacéuticamente, caracterizados por que

un compuesto de la fórmula II



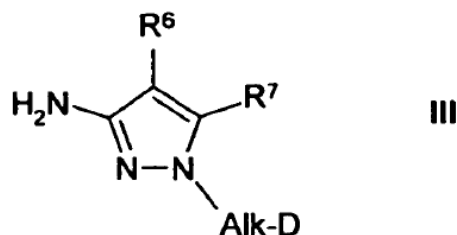
30

en la que

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

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y R^5 tienen los correspondientes significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en la que

Alk, D, R⁶ y R⁷ tienen los correspondientes significados indicados en la Reivindicación 1,

y/o

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

La presente invención también hace referencia a los estereoisómeros (isómeros E, Z) y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se debe entender 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.

- 10 Los compuestos de la fórmula I también significan sus solvatos farmacéuticamente utilizables.

Se debe entender que derivados farmacéuticamente utilizables son, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 15 Se debe entender que los derivados profármacos son los compuestos de la fórmula I que han sido modificados, 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 polímeros biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

- 20 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 un médico, en un tejido, sistema, animal o humano.

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

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

- 30 Éstos 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 R¹, R², R³, R⁴ y D tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

- 35 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, de manera preferente, 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, de manera preferentemente adicional, por ejemplo, trifluorometilo.

5 A, de manera 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 el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden ser sustituidos por O y/o además 1 a 7 átomos de H se pueden reemplazar por OH, F y/o Cl. Cicloalquilo, de manera preferente significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

10 Alk preferiblemente significa CH₂ o CH₂CH₂.

R¹, R³, R⁵ preferiblemente significan H.

R², R⁴ significan cada uno, de manera preferente, independientemente uno de otro OA, Hal, [O[C(R¹²)₂]_mHet o O[C(R¹²)₂]_mAr, en donde R¹² de manera preferente significa H.

R⁶, R⁷ significan cada uno, de manera preferente, independientemente uno de otro H o A.

15 R⁶, R⁷ significan cada uno, de manera preferente, independientemente uno de otro H o metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.

R¹⁰, R¹¹ de manera preferente significan H.

R¹² significa, de manera preferente, H o alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, de manera particularmente preferente H o CH₃.

20 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-
25 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-
30 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-hidroxí-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.

35 Ar significa de manera preferente, por ejemplo, fenilo que es no sustituido o monosustituido por SO_nNR¹², de manera preferente metilaminosulfonilo; por SO_nA, de manera preferente, SO₂CH₃; por CONHA, COOA, COOH, CH₂COOH o CH₂COOH. Ar de manera muy particular y preferentemente, es fenilo que es no sustituido.

40 Ar' significa preferentemente, por ejemplo, fenilo que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, OA, SO₂A, COOA o CN, de manera muy particularmente preferente fenilo que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal y/o A.

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, de manera aún más preferente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -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- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-innolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 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. Het también, de este modo, 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-piranilo, 1,4-dioxanilo, 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- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, adicionalmente preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, de manera aún más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het significa de manera preferente un heterociclo monocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser mono-sustituido por A, $[C(R^{12})_2]_mCON(R^{12})_2$ y/o =O (oxígeno de carbonilo). Het significa, de manera particularmente preferente, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-sustituido por A, $[C(R^{12})_2]_mCON(R^{12})_2$ y/o =O (oxígeno de carbonilo), en donde $[C(R^{12})_2]_mCON(R^{12})_2$ significa de manera preferente $CONH_2$, $CONHCH_3$ o $CON(CH_3)_2$.

Het' significa de manera preferente un heterociclo monocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser no sustituido o mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH y/u OA.

Het' significa, de manera particularmente preferente, un heterociclo monocíclico saturado que tiene 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser no sustituido o mono- o disustituido por A.

En un modo de realización adicional, Het' significa muy particularmente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En un modo de realización adicional, Het' significa de manera particularmente preferente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH y/u OA.

Un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático 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, adicionalmente preferente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -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- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinaxolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, adicionalmente preferente 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, más aún 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-piranilo, 1,4-dioxanilo, 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- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, adicionalmente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención y también los materiales de partida para su preparación, adicionalmente, se preparan mediante métodos conocidos per se, tal como se describe en la literatura (por ejemplo en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], 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 en la presente patente en mayor detalle.

ES 2 403 105 T3

Si así 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 que en lugar de ello se convierten inmediatamente en los compuestos de acuerdo con la invención.

5 Los compuestos de partida son en general conocidos. Si son novedosos, sin embargo, se pueden preparar mediante métodos conocidos per se.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, pueden obtenerse de manera preferente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

La reacción se lleva a cabo mediante métodos que son conocidos para el experto en el arte.

10 La reacción se lleva a cabo en 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, dimetilalanilina, piridina o quinolina puede también ser favorable.

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.

15 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).

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

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

25 Disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, 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.

35 Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción se encuentra entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre aproximadamente -30° y 140°, habitualmente entre -10° y 110°, en particular entre 20° y aproximadamente 100°.

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) en grupos amino, o al hidrolizar grupos ciano a grupos COOH.

40 Más aún, se pueden acilar los grupos amino libres en una forma convencional utilizando un cloruro o anhídrido de ácido, o alquilar utilizando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, de manera 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°.

45 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 estos últimos se pueden convertir en carboxamidas. La eliminación de agua de los mismos en una forma conocida produce carbonitrilos.

Sales farmacéuticas y otras formas

Se pueden utilizar dichos compuestos de acuerdo con la invención en su forma final no salina. 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 a partir de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas, mediante procedimientos conocidos en el arte. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan, en su mayor parte, mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para proporcionar la sal de adición básica correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e 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. Se incluyen de igual manera las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se pueden formar sales de adición ácida mediante el tratamiento de 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 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. Por consiguiente, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, 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 no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia al 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 naturales, aminas cíclicas, y resinas básicas intercambiadoras de iones, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroxiometil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente 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 fenitilo. Tanto los compuestos solubles en agua como en aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar utilizando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que son preferentes 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, tosilito y trometamina, pero no se pretende que esto represente una restricción.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera 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 respectivas de éstas.

Tal como se ha mencionado, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos o

metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferentes son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferentes son N,N'-dibenciletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

5 Las sales de adición básica de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención, se preparan poniendo 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 poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando 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.

10 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 no se pretende que esto represente una restricción.

15 Con respecto a lo indicado anteriormente, se puede observar que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente relación, se debe entender como un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo en comparación 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 en 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.

20 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo a la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular, y pueden por consiguiente tener lugar en diversas formas enantioméricas. Pueden por lo tanto existir en forma racémica o en forma ópticamente activa.

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

30 En el caso de las aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de los agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente 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 diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución de enantiómero cromatográfica con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (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/ acetonitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

40 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. Pueden ser convertidos en una forma de dosificación aquí junto con, al menos, un excipiente sólido, líquido y/o semi-líquido o adyuvante y, si se desea, en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

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

50 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. Una unidad tal puede comprender, por ejemplo, 0.5 mg a 1 g, de manera preferente 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferente 5 mg a 100 mg, de un 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 preferentes son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, tal como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente

de la misma de un ingrediente activo. Adicionalmente, se pueden preparar formulaciones farmacéuticas de este tipo utilizando un proceso que se conoce, en general, en la técnica farmacéutica.

Se pueden adaptar las formulaciones farmacéuticas para su administración a través de cualquier método adecuado, por ejemplo mediante métodos por vía oral (que incluye vía bucal o sublingual), vía rectal, nasal, tópica (que incluye vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Se pueden preparar tales formulaciones utilizando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, mediante la combinación del ingrediente activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

Se pueden administrar las 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 líquidas agua en aceite.

De este modo, por ejemplo, en el caso de la administración por vía 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 triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado, y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado en una forma similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. De la misma manera puede estar presente un aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se ha descrito anteriormente, y llenando las cubiertas de gelatina en forma de conchas con la misma. Los deslizantes (glidantes) y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden agregar a la mezcla en polvo antes de la 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 colorantes, se pueden incorporar de forma similar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes producidos a partir del 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 los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o presionando en seco la mezcla, agregando un lubricante y un desintegrante y presionando la mezcla completa para obtener comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado en una forma adecuada con un diluyente o una base, tal como se ha descrito 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, proporcionando 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 se presiona entonces para obtener los comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y se pueden presionar a continuación directamente para obtener 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 colorantes a estos recubrimientos con el fin de permitir diferenciar 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 pre-especificada de los compuestos. Se pueden preparar los compuestos disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un aromatizante 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 etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina, u otros endulzantes artificiales y similares.

Las formulaciones de la unidad de dosificación para la administración por vía oral, si se desea, se pueden encapsular en microcápsulas. También se puede preparar la formulación de una forma tal que la liberación se

extienda o se retarde, tal como, por ejemplo, al recubrir o embeber el material en partículas en polímeros, ceras y similares.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención, y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, también se pueden administrar en forma de sistemas de administración 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.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención, y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, se pueden administrar 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 diana. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno polililina, sustituido por radicales de palmitoilo. Los compuestos se pueden acoplar adicionalmente a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para alcanzar la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrecruzados o anfifáticos.

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

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

25 Para el tratamiento de los ojos u otro tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican de manera preferente, 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. De manera alternativa, 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 por vía 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.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía 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 su administración como pulverizador nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

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

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosa y no acuosa que comprenden antioxidantes, tampones, 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 multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar 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.

50

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

5 No hace falta decir que, adicionalmente a los constituyentes mencionados anteriormente de manera particular, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en el arte con respecto al tipo de formulación en particular; de este modo, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para su administración por vía oral pueden comprender aromatizantes.

10 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de un número de factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del humano o animal, la condición precisa de la enfermedad que requiere tratamiento, y su gravedad, 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 en particular habitualmente en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está, habitualmente, entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una dosis individual por día o, de manera habitual, 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.

20 La invención adicionalmente hace referencia a medicamentos que comprenden al 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.

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

- 25 (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.

30 El conjunto comprende envases adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto, por ejemplo, puede comprender ampollas individuales, donde cada una contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables 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 la Diabetes de Tipo 1 y 2, obesidad, neuropatía y/o nefropatía.

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

40 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como agentes profilácticos o terapéuticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos que estén mediados por niveles deficientes de la actividad de la glucoquinasa, o que se puedan tratar activando la glucoquinasa, que incluyen, pero no se limitan 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.

45 De manera adicional, 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.

50 También se pueden utilizar los compuestos de la presente invención como agentes profilácticos o terapéuticos de las complicaciones de la diabetes 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 del 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.

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, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal etc.), infarto del miocardio, angina de pecho, y enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral).

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.

Se pueden utilizar los compuestos de la presente invención en combinación con uno o más fármacos adicionales tales como los descritos más adelante. La dosis del segundo fármaco se puede seleccionar de manera apropiada en base a una dosis empleada clínicamente. La proporción del compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, y el segundo fármaco se puede determinar de manera apropiada de acuerdo con el sujeto de administración, la vía 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 en peso del compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.

El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación, de manera preferente, tiene actividades complementarias al compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, de tal manera que no se influyen de forma adversa entre sí. Tales fármacos se presentan de forma adecuada en combinación en cantidades que son efectivas para el propósito que se pretende. De acuerdo con lo anterior, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o un solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo fármaco, tal como se describe en la presente patente.

El compuesto de la fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, y el(los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) adicional(es) se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria o de forma separada y, cuando se administra de forma separada, esto puede ocurrir de manera simultánea o de manera secuencial en cualquier orden. Tal administración secuencial puede estar cerca en tiempo o lejos en tiempo. Las cantidades del compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, y el(los) segundo(s) agente(s) y los intervalos relativos de administración, se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y probar ser "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos utilizados en conjunto es mayor que la suma de los efectos que resultan de la utilización de los compuestos de forma separada. Se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o suministrados de forma simultánea en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) suministrados por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por medio de algún otro régimen. Cuando se suministra en terapia de alternancia, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran de manera secuencial, 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, en serie, mientras que 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 fármaco(s) adicional(es), tales como un agente terapéutico para diabetes mellitus, y/o un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, tal como se ha definido anteriormente.

Ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para la diabetes mellitus que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del 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 la misma (por ejemplo, INS-i), agentes para mejorar la resistencia a insulina (por ejemplo, clorhidrato de 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, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), 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 gluconeogénesis (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 las complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epairestat, zenarestat, zopobestat, minairestat, fidarestat (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 tióctico), 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 en causar la enfermedad cardiovascular (CVD, por sus siglas en inglés) debido a la aterosclerosis. En los últimos años, se ha puesto énfasis en la reducción de los niveles de colesterol en el plasma, y el colesterol de lipoproteína de baja densidad en particular, como una etapa esencial en la prevención de la CVD.

La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre sujetos diabéticos, al menos en parte, debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento exitoso de la hiperlipidemia en la población en general, y en sujetos diabéticos en particular, es por lo tanto de una 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 peptídica cuyas acciones principales son promover la utilización de glucosa, la síntesis de proteínas 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 lograr sin afectar a 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 aumenta el volumen de la sangre. De este modo, la reducción de los niveles de insulina en los hiperinsulinémicos puede 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, candesartán cilexetilo, losartán, eprosartán, valsartán, termisartán, irbesartán, tasosartán), 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 la 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. Ejemplos de agentes antiobesidad incluyen fármacos antiobesidad que actúan en el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramon, dexamfetamina, mazindol, feniiopropanolamina, 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 lintitript, FPL-1 5849).

Ensayos.

Ensayo de detección de activación de la Glucoquinasa.

- 5 Se mide la actividad de GK (enzima de humana o de 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 a partir del descenso 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/pocillo. 10 µl de la solución de regeneración ATP (en tampón 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 tampón 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 tampón HEPES*, pH 7.0) que contiene 3.3 veces la cantidad de los compuestos para lograr las concentraciones del compuesto final en el rango entre 1 nM a 30 µM (algunas veces 300 µM) en la solución de ensayo (ver más 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 inició por la adición de 10 µl de la solución NADH-/ATP (NADH 4.29 mM, ATP 4.95 mM, en tampón HEPES*). El MTP se agitó durante 5 s, y luego, se monitoreó 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/pocillo de glucoquinasa, y los compuestos de prueba en el rango entre 1 nM y 300 µM.

- El cambio en la densidad óptica (AOD_{340 nm}) en la presencia del compuesto se expresa en 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 (EC₅₀), 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 ($f(x) = (\% \text{-Ctrl}_{\text{max}} - \% \text{-Ctrl}_{\text{min}}) / (1 - (EC_{50}/x)^{n(\text{Hill})}) + \% \text{-Ctrl}_{\text{min}}$) mediante un análisis de regresión no lineal.

- * tampón 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 tampón HEPES desde una solución patrón 200X (en Millipore H₂O) de forma fresca cada día. La concentración final de DTT en el tampón HEPES es 2 mM.

Cultivo de células INS-1 pancreáticas

- Las células INS-1 se cultivan en medio completo, RPMI1640 que contiene 1 mM de piruvato de sodio, 50 µM de 2-mercaptoetanol, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM, 100IU/mL de penicilina, y 100 µg/mL de estreptomycin (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 colocaron en placas células INS-1 y se cultivaron en placas de 48 pocillos. Después de 2 días de cultivo, el medio se retiró y las células se cultivaron durante 24 h, con un cambio de medio a glucosa 5 mM, 1% de FCS. Las células se lavaron a continuación con tampón 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 tampón. Las células se lavaron a continuación 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 midió con análisis ELISA utilizando anticuerpo de insulina de rata (Insulin Rat Eliit PLUS, referencia cat. 10-1145-01).

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos.

- Las personas expertas en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar una cantidad de otros activadores de la 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 de manera exitosa mediante modificaciones evidentes para aquellos expertos en el arte, por ejemplo, protegiendo de forma

apropiada los grupos que interfieren, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en el arte diferentes a aquellos que se han descrito, y/o realizando modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. De manera alternativa, se reconocerá que otras reacciones descritas en la presente patente o conocidas en la técnica, tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

- 5 Anteriormente y de ahora en adelante, todas las temperaturas se 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 Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/ metanol 9:1.

10

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

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

- 15 Condiciones de LC-MS y HPLC

En los ejemplos, los datos de masa mencionados son de la medición de LC-MS, el ión respectivo (M+H⁺ o M+Na⁺) se proporciona como m/z:

Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes

- 20 características: fuente de Ión: Electrorocado (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 redujo el índice de flujo después del DAD para el MS a 0,75 ml/Min.

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

Disolvente: calidad LiChrosolv de la compañía Merck KGaA

Disolvente A: H₂O (0.01% de TFA)

- 25 Disolvente B: ACN (0.01% de TFA)

Método A: En 2.8 min de 80% de A a 100% de B, seguido por 0.2 min 100% de B y 1 min 80% de A.

Método B: en 3 min desde 95% de A a 100% de B. Seguido por 0.8 min 95% de A.

HPLC

DAD 220 nm

- 30 Flujo: 3ml/Min

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

Disolvente: calidad LiChrosolv de la compañía Merck KGaA

Disolvente A: H₂O (0.01% de TFA)

Disolvente B: ACN (0.01% de TFA)

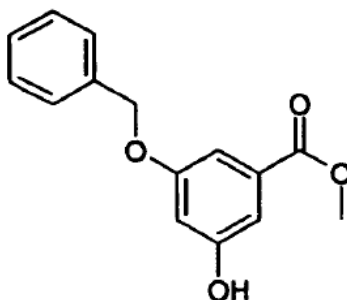
- 35 Método A: En 2 min de 90% de A a 100% de B. Seguido por 3 min 100% de B y 1 min 90% de A.

Método B: en 1 min de 100% de A. En 2.5 min desde 100% de A a 100% de B. Seguido por 1.5 min 100% de B y 1 min 100% de A.

El tiempo de retención (Rt) de los ejemplos son los resultados de la medición de LC-MS y/o HPLC.

Preparación de eductos

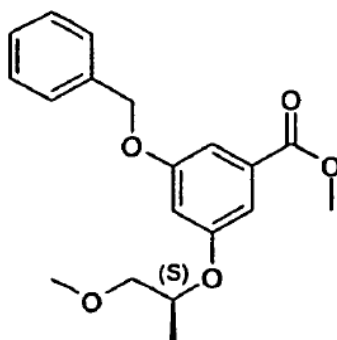
Preparación de éster metílico de ácido 3-Hidroxi-5-benci-benzoico



- 5 A una solución de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (50 g, 297 mmol) en DMF (270 ml), se añade K_2CO_3 bajo nitrógeno (61.6 g, 446 mmol, 1.5 eq.). A continuación, se añade bromuro de bencilo (53 ml, 446 mmol, 1.5 eq.), gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtra sobre celite, se evapora el DMF, se añade agua (500 ml) y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (2X500 ml). La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se secan sobre $MgSO_4$ y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo 100/00 a 95/05) para obtener una mezcla del producto deseado y el compuesto di-alquilado. Esta mezcla se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano/ acetona 95/05 a 90/10) para obtener 17.7 g del compuesto del título como un polvo de color blanco (producción del 23%).

- 15 1H -NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ [ppm] 7.28-7.11 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

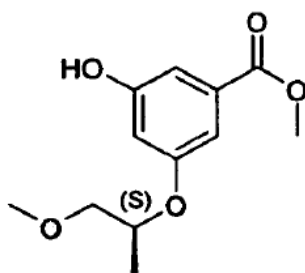
Preparación de éster metílico de ácido 3-bencil-5-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-benzoico



- 20 A una solución del compuesto previo (25 g, 96.8 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (135 ml), se añade bajo atmósfera inerte, de manera sucesiva trifenilfosfina (38.1 g, 145.2 mmol, 1.5 eq.) y (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol al 98% (10.5 g, 116.2 mmol, 1.2 eq.). La solución se enfría a 0 °C y se añade DIAD (28.8 ml, 145.2 mmol, 1.5 eq.) gota a gota. Entonces la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se añade agua (200 ml) y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo 10/0 a 9/1) para obtener 24 g del compuesto del título como un aceite amarillo (75%, ee=99%).

- 25 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ [ppm] 7.44-7.23 (m, 8H), 6.76 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.30 (d, 3H).

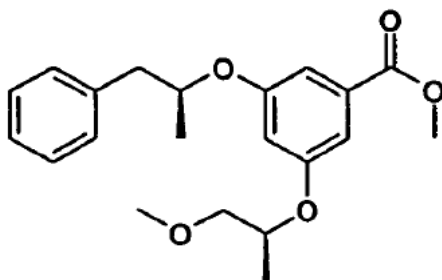
Preparación de éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-benzoico



5 A una solución del compuesto previo (11 g, 33.3 mmol, 1 eq.) en una mezcla de THF/MeOH 1/1 (220 ml), se añade Pd/C 5% (1.1g). Entonces la mezcla de reacción es hidrogenada a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se filtra y se concentra en vacío hasta la sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo 7/3) para obtener 7.5, 94% del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ [ppm] 7.13-7.11 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.31 (d, 6H).

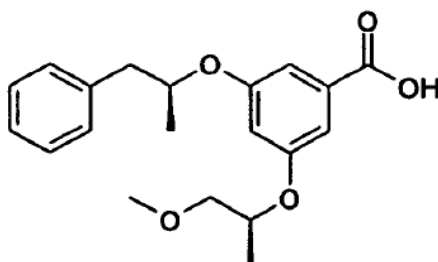
10 Preparación de éster metílico de ácido 3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-benzoico



15 A una solución del compuesto previo (6.2 g, 25.8 mmol) en THF (190 ml), se añade bajo atmósfera inerte sucesivamente trifenilfosfina (10.2 g, 38.7 mmol, 1.5 eq.) y (R)-(-)-1-fenil-2-propanol 97% (4.34 g, 31 mmol, 1.2 eq.). La solución se enfría a 0 °C y se añade DIAD (7.7 ml, 38.7 mmol, 1.5 eq.) gota a gota. Entonces, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo 95/05) para obtener 7.4 g del compuesto del título como un aceite amarillo (80%, ee>99%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ [ppm] 7.27-7.16 (m, 8H), 6.66 (t, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 1.30 (dd, 6H).

Preparación de ácido 3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-benzoico



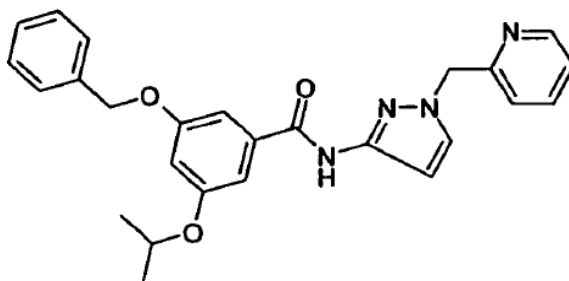
5 A una solución del compuesto previo (10.8 g, 30.1 mmol, 1eq.) en una mezcla de THF/MeOH 1/1 (170 ml), se añade NaOH 1 N (90.4 ml, 90.4 mmol, 3 eq.) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h y los disolventes se concentran en vacío. El residuo se diluye con agua (250 ml), la fase acuosa se extrae con éter etílico (2x125ml), se acidifica a un pH 3 con HCl concentrado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico / pentano 1/1 a 100/00) para obtener 9.2 g, 90% del compuesto del título como un aceite amarillo claro;

MS: 345.2 (M+H+).

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ [ppm] 7.19-7.12 (m, 7H), 6.60 (t, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.50-3.378 (two dd, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 1.20 (dd, 6H).

Ejemplo 1

Preparación de 3-Benziloxi-5-isopropoxi-N-(1-piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida ("A1")



15 1.1 Éster metílico de ácido 3,5-Dihidroxi-benzoico (149 mmol), carbonato potásico (1 eq.) y 18-en corona-6 (0.1 eq.) se disuelven en acetona (750 ml) y se agitan durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añade bromuro de bencilo (0.8 eq.) y la solución de reacción se calienta a reflujo durante 8 horas. El disolvente se elimina en vacío y se aísla éster metílico de ácido 3-benciloxi-5-hidroxi-benzoico después de la cromatografía en columna en una producción del 26%. El compuesto aislado se disuelve en acetona (180 ml), carbonato potásico (1.2 eq.) y se añade yoduro de isopropilo (2 eq.) y la solución de reacción se calienta bajo reflujo durante 24 horas. La reacción se enfría rápidamente con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina en vacío. Se obtiene éster metílico de ácido 3-Benciloxi-5-isopropoxi-benzoico después de cromatografía en columna en una producción del 67%. El compuesto aislado se disuelve en metanol/THF/agua (90 ml, 1:1:1) y se añade LiOH (4 eq.). La reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se enfría rápidamente con una solución de ácido cítrico y se ajusta el pH a 7. La solución se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina en vacío. Se aísla ácido 3-Benciloxi-5-isopropoxi-benzoico como un polvo de color marrón en una producción del 93%; HPLC (Método B): 3.43 min; LC-MS (Método B): 2.391 min, 287.15 (M+H+);

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 13.153 (*br*, 1H), 7.445 (*d*, 2H, *J*=7.1 Hz), 7.390 (*t*, 2H, *J*=7.1 Hz), 7.324 (*t*, 1H, *J*=7.1 Hz), 7.102-7.095 (*m*, 1H), 7.026-7.019 (*m*, 1H), 6.713-6.705 (*m*, 1H), 5.119 (*s*, 2H), 4.616 (*septet*, 1H, *J*=6.1 Hz), 1.253 (*d*, 6H, *J*=6.1 Hz).

35 1.2 Se disuelve 3-Amino-pirazol (278 mmol) en ácido acético (240 ml) y se añade isobenzofurano-1,3-diona (1 eq.). La solución de reacción se calienta hasta 130 °C durante 14 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, el precipitado se filtra y se lava con acetato de etilo/ heptano (1:1). Se obtiene 2-(1H-Pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona como un polvo incoloro; HPLC (Método B): 2.69 min; LC-MS (Método B): 1.360 min, 214.15 (M+H+).

40 1.3 Se disuelve clorhidrato de 2-Clorometilpiridina (10.9 mmol) en agua y se añade NaOH (32% en agua) y se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. El residuo restante se añade a una suspensión de NaH (2 eq.) en DMF a 0 °C. Después de ello, se añade 2-(1H-Pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (11.7 mmol) y la reacción se agita 15 horas a 50 °C. El disolvente se elimina en vacío. Se añade hidróxido de hidracina (20 ml) y etanol (20 ml) y la reacción se agita 3 días a 120 °C. El disolvente del filtrado se elimina en vacío. El residuo restante se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/ metanol). Se aísla 1-Piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina como un polvo amarillo en una producción del 20%; HPLC (Método B): 0.49 min; LC-MS: 0.550 min, 175.15 (M+H+);

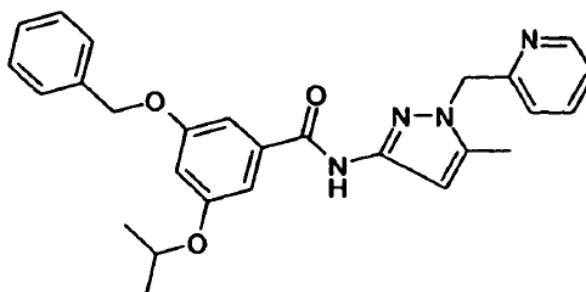
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 8.509-8.493 (*m*, 1H), 7.754-7.711 (*m*, 1H), 7.466 (*d*, 1H, *J*=2.2 Hz), 7.285-7.251 (*m*, 1H), 6.943-6.924 (*m*, 1H), 5.447 (*d*, 1H, *J*=2.2 Hz), 5.118 (*s*, 2H), 4.574 (*s*, 2H).

5 1.4 Se disuelve ácido 3-Benciloxi-5-isopropoxi-benzoico (0.86 mmol) en cloruro de tionilo (1.6 ml) y se calienta a 70 °C durante una hora. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se añaden trietilamina (1.5 eq.) y 1-piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina (1.2 eq.). La reacción se agita 16 horas a temperatura ambiente. Se obtiene 3-Benciloxi-5-isopropoxi-N-(1-piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida después de cromatografía en columna (heptano/ acetato de etilo) como un polvo incoloro en una producción del 43%; HPLC (Método B): 3.21 min; LC-MS: 2.285 min, 443.15 (M+H⁺);

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.810 (*s*, 1H), 8.539-8.524 (*m*, 1H), 7.827 (*d*, 1H, *J*=2.3 Hz), 7.773 (*dt*, 1H, *J*=1.8 Hz, *J*=7.6 Hz), 7.454-7.440 (*m*, 2H), 7.408-7.378 (*m*, 2H), 7.345-7.292 (*m*, 2H), 7.253-7.246 (*m*, 1H), 7.169-7.162 (*m*, 1H), 7.071 (*d*, 1H, *J*=7.9 Hz), 6.689-6.673 (*m*, 2H), 5.366 (*s*, 2H), 5.138 (*s*, 2H), 4.681 (*septet*, 1H, *J*=6.0 Hz), 1.260 (*d*, 6H, *J*=6.0 Hz).

Ejemplo 2

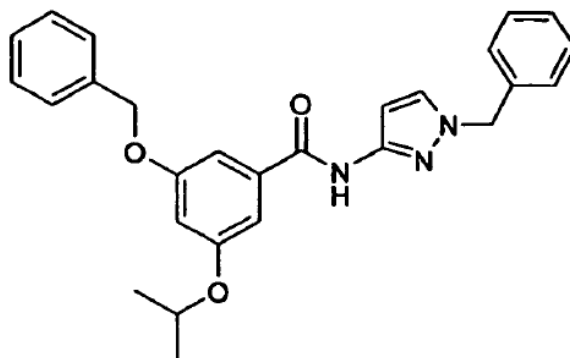
Preparación de 3-Benciloxi-5-isopropoxi-N-(5-metil-1-piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida ("A2")



15 Se disuelve ácido 3-Benciloxi-5-isopropoxi-benzoico (0.35 mmol) en acetonitrilo, se añade di-isopropil etil amina (3 eq.), benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (1.2 eq.) y 5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina (1.0 eq., preparado de forma similar a 1-piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina) y se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se elimina en vacío. Se obtiene 3-Benciloxi-5-isopropoxi-N-(5-metil-1-piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida después de cromatografía en columna (cloroformo / metanol) como un polvo incoloro en una producción del 31%; HPLC (Método B): 3.25 min; LC-MS: 2.350 min, 457.15 (M+H⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.708 (*s*, 1H), 8.529 (*d*, 1H, *J*=4.3 Hz), 7.766 (*dt*, 1H, *J*=1.8 Hz, *J*=7.7 Hz), 7.449 (*d*, 2H, *J*=7.3 Hz), 7.394 (*t*, 2H, *J*=7.3 Hz), 7.342-7.285 (*m*, 2H), 7.246 (*s*, 1H), 7.161 (*s*, 1H), 6.980 (*d*, 1H, *J*=7.9 Hz), 6.674 (*t*, 1H, *J*=2.2 Hz), 6.527 (*s*, 1H), 5.301 (*s*, 2H), 5.139 (*s*, 2H), 4.683 (*septet*, 1H, *J*=6.0 Hz), 2.293 (*s*, 3H), 1.259 (*d*, 6H, *J*=6.0 Hz).

25 Ejemplo 3

Preparación de 3-Benciloxi-N-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-5-isopropoxi-benzamida ("A3")



3.1 Se añade 2-(1H-Pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (11.7 mmol) a una suspensión de NaH (2 eq.) en DMF a 0 °C. Se añade bromuro de bencilo (1 eq.) y la reacción se agita 15 h a 50 °C. El disolvente se elimina en vacío. Se añaden hidróxido de hidracina (10 ml) y etanol (20 ml) y la reacción se agita 17 horas a 120 °C. El precipitado se filtra y el disolvente se elimina en vacío. El residuo es suspendido en diclorometano y se filtra. El disolvente del filtrado se elimina en vacío. El residuo restante se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo / metanol). Se aísla 1-Bencil-1H-pirazol-3-ilamina como un polvo de color amarillo en una producción del 32%; HPLC (Método B): 2.45 min; LC-MS (Método B): 1.203 min, 174.15 (M+H+);

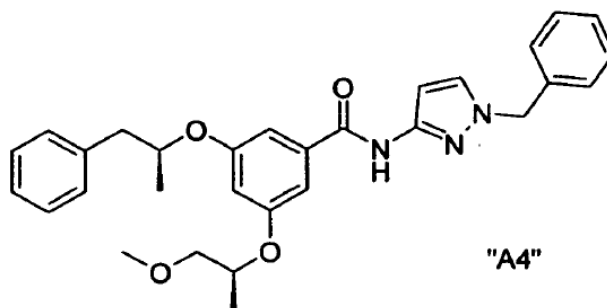
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 7.432 (*d*, 1H, *J*=2.2 Hz), 7.344-7.300 (*m*, 2H), 7.282-7.239 (*m*, 1H), 7.195-7.174 (*m*, 2H), 5.421 (*d*, 1H, *J*=2.2 Hz), 5.028 (*s*, 2H), 4.548 (*s*, 2H).

3.2 Se disuelve trifenilfosfina (0.59 mmol) en diclorometano (0.8 ml) y se añade N-bromo-succinimida (0.59 mmol) a 0 °C. Después de 30 min se añade ácido 3-benciloxi-5-isopropoxi-benzoico (0.35 mmol) en diclorometano (1.2 ml). Después de 45 min, la solución de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade 1-Bencil-1H-pirazol-3-ilamina (0.44 mmol) a la solución de reacción y se agita 8 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae con una solución de carbonato de sodio saturado y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. Se aísla 3-Benciloxi-N-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-5-isopropoxibenzamida después de cromatografía en columna (heptano / acetato de etilo) como un polvo de color amarillo en una producción del 25%; HPLC (Método B): 3.65 min; LC-MS (Método B): 2.720 min, 442.15 (M+H+);

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.793 (*s*, 1H), 7.795 (*d*, 1H, *J*=2.3 Hz), 7.458-7.441 (*m*, 2H), 7.409-7.395 (*m*, 2H), 7.364-7.271 (*m*, 4H), 7.250-7.233 (*m*, 3H), 7.168-7.161 (*m*, 1H), 6.681-6.672 (*m*, 1H), 6.654 (*d*, 1H, *J*=2.3 Hz), 5.262 (*s*, 2H), 5.140 (*s*, 2H), 4.683 (*septett*, 1H, *J*=6.1 Hz), 1.261 (*d*, 6H, *J*=6.1 Hz).

Ejemplo 4

Preparación de N-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-feniletoxi)-benzamida ("A4")

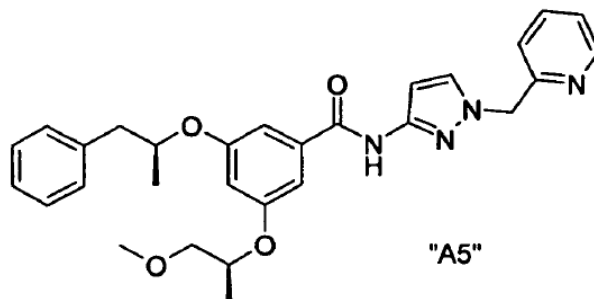


Se disuelve trifenilfosfina (0.5 mmol) en diclorometano (0.6 ml) y se añade N-bromosuccinimida (0.05 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, se añade ácido 3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-benzoico (0.29 mmol) en diclorometano (0.6 ml). Después de 30 min, la solución de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade 1-Bencil-1H-pirazol-3-ilamina (0.38 mmol) a la solución de reacción y se agita 8 horas a temperatura ambiente. Se añade trifenilfosfina (0.5 mmol) y se añade N-bromosuccinimida (0.05 mmol) y la reacción se agita 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae con una solución de carbonato de sodio saturado y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. "A4" se aísla después de cromatografía en columna (heptano / acetato de etilo), como un aceite incoloro en una producción del 33%; HPLC (Método B): 3.67 min; LC-MS (Método B): 2.724 min, 500.2 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.7780 (*s*, 1H), 7.792 (*d*, 1H, *J*=2.3 Hz), 7.363-7.332 (*m*, 2H), 7.303-7.269 (*m*, 5H), 7.248-7.231 (*m*, 2H), 7.211-7.176 (*m*, 1H), 7.141-7.137 (*m*, 2H), 6.648 (*d*, 1H, *J*=2.3 Hz), 6.579 (*t*, 1H, *J*=2.3 Hz), 5.269 (*s*, 2H), 4.794-4.746 (*m*, 1H), 4.696-4.640 (*m*, 1H), 3.483 (*dd*, 1H, *J*=5.9 Hz, *J*=10.6 Hz), 3.429 (*dd*, 1H, *J*=4.2 Hz, *J*=10.6 Hz), 3.316 (*s*, 3H), 2.974 (*dd*, 1H, *J*=6.4 Hz, *J*=13.8 Hz), 2.857 (*dd*, 1H, *J*=5.8 Hz, *J*=13.8 Hz), 1.229-1.202 (*m*, 6H).

Ejemplo 5

Preparación de 3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-N-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida ("A5")



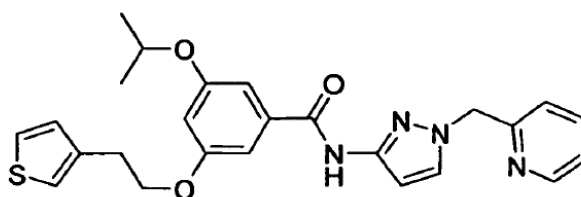
- 5 Se disuelve ácido 3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-benzoico (058 mmol) en cloruro de tionilo (1.1 ml) y se calienta a 70 °C durante una hora. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (1.2 ml) y se añade etildiiso-propilamina (150 µl) y se añade 1-piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina (0.70 mmol). La suspensión se agita 21 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se extrae con agua. La capa orgánica se lava con solución salina y se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. Se aísla "A5" después de la fase inversa en cromatografía en columna (agua / acetonitrilo) como un aceite de color amarillo en una producción del 34%; HPLC (Método B): 3.24 min; LC-MS (Método B): 2316 min, 501.2 (MH⁺);

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.800 (s, 1H), 8.540-8.525 (m, 1H), 7.826 (d, 1H, J=2.3 Hz), 2.974 (dt, 1H, J=1.9 Hz, J=7.6 Hz), 7.321-7.276 (m, 5H), 7.210-7.176 (m, 1H), 7.143-7.139 (m, 2H), 7.080-7.064 (m, 1H), 6.681 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.582 (t, 1H, J=2.3 Hz), 5.365 (s, 2H), 4.782-4.745 (m, 1H), 4.684-4.650 (m, 1H), 3.481 (dd, 1H, J=5.9 Hz, J=13.8 Hz), 3.428 (dd, 1H, J=4.1 Hz, J=13.8 Hz), 3.304 (s, 3H), 2.972 (dd, 1H, J=6.5 Hz, J=13.8 Hz), 2.855 (dd, 1H, J=5.9 Hz, J=13.8 Hz), 1.228-1.201 (m, 6H).

Ejemplo 6

Preparación de 3-isopropoxi-N-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzamida ("A6")

20



- 25 Etapa A: Se añade sucesivamente trifetilfosfina (1.5 eq.) y 2-(3-tienil)etanol (1.3 eq.) a una solución de éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-isopropoxi-benzoico (71.4 mmol) en THF anhidro (85 ml) bajo atmósfera inerte. La solución se enfría a 0 °C y se añade DIAD [diisopropilazodicarboxilato] (21.65g, 107.1 mmol, 1.5 eq.) gota a gota. A continuación la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h y se concentra en vacío. Se obtiene éster metílico de ácido 3-Isopropoxi-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzoico después de cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo) como un aceite de color amarillo en una producción del 41%.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ [ppm] 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 1.30 (m, 6H).

- 30 Etapa B: Se añade NaOH 1 N (28.6 ml) a 0 °C a una solución de éster metílico de ácido 3-isopropoxi-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzoico (9.5 mmol) en una mezcla de THF/MeOH 1/1 (40 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h y los disolventes se concentran en vacío. El residuo se diluye con agua (100 ml), la fase acuosa se extrae con éter de etilo (2x50 ml), se acidifica a un pH 3 con HCl concentrado y se extrae con acetato de etilo (2X100 ml). La capa orgánica combinada se lava en solución salina (50 ml), se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se tritura con éter de etilo y a continuación se filtra con pentano. Se
- 35

obtiene ácido 3-Isopropoxi-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzoico como un polvo de color blanco en una producción del 90%; MS: 307.1 (M+H+);

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ [ppm] 7.30-7.22 (*m*, 3H), 7.10 (*d*, 1H), 7.04 (*d*, 1H), 6.68 (*s*, 1H), 4.59 (*m*, 1H), 4.21 (*t*, 2H), 3.14 (*t*, 2H), 1.35 (*m*, 6H).

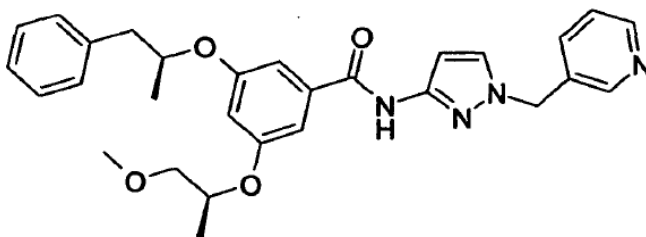
5 Etapa C: se disuelve ácido 3-Isopropoxi-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzoico (0.24 mmol) en cloruro de tionilo (0.5 ml) y se calienta a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (1.2 ml) y se añade etildisopropilamina (73 μl) y se añade 1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina (1 eq.). La suspensión se agita 14 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se extrae con agua. La capa orgánica se lava con solución salina y se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. Se aísla 3-Isopropoxi-N-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzamida ("A6") después de cromatografía en columna (heptano / acetato de etilo) como un aceite incoloro en una producción del 51%; HPLC (método B): 3.23 min; LC-MS (método B): 1.97 min, 463.2 (M+H+);

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.807 (*s*, 1H), 8.545-8.530 (*m*, 1H), 7.832 (*d*, 1H, *J*=2.3 Hz), 7.782 (*dt*, 1H, *J*=1.8 Hz, *J*=7.6 Hz), 7.476 (*dd*, 1H, *J*=2.9 Hz, *J*=4.9 Hz), 7.327-7.304 (*m*, 2H), 7.178-7.147 (*m*, 2H), 7.118 (*dd*, 1H, *J*=1.2 Hz, *J*=4.9 Hz), 7.080 (*d*, 1H, *J*=7.8 Hz), 6.688 (*d*, 1H, *J*=2.1 Hz), 6.620 (*t*, 1H, *J*=2.1 Hz), 5.368 (*s*, 2H), 4.709-4.658 (*m*, 1H), 4.231 (*t*, 2H, *J*=6.6), 3.057 (*t*, 2H, *J*=6.6 Hz), 1.270 (*d*, 6H, *J*=6.0 Hz).

Ejemplo 7

Preparación de 3-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-N-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida ("A7")

20



25 Etapa A: se disuelve NaH (0.9 g., 60% suspensión en parafina líquida) en DMF (10 ml) y se añade 2-(1H-pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (11.7 mmol) a 0 °C. A esta solución, se añade 3-clorometil-piridina (10.1 mmol) y la mezcla se calienta a 50 °C durante 16 horas. El disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en etanol (100 ml) y se añade hidracinio-hidróxido (30 ml) y la reacción se calienta a 120 °C durante 9 días. El disolvente se elimina en vacío. Se obtiene 1-Piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina después de cromatografía en columna como un aceite incoloro en una producción del 62%; LC-MS (método B): 0.39 min, 175.15 (M+H+).

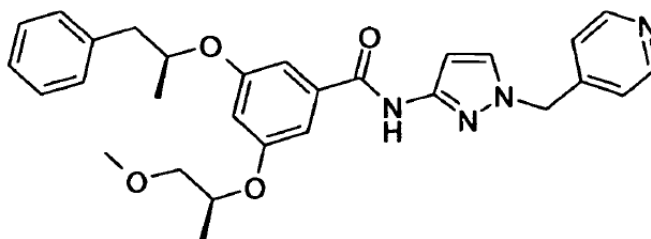
30 Etapa B: se disuelve ácido 3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-benzoico (0.58 mmol) en cloruro de tionilo (1.1 ml) y se calienta a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (1.2 ml) y se añade etildisopropilamina (150 μl), y se añade 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina (1 eq.). La suspensión se agita 17 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se extrae con agua. La capa orgánica se lava con agua y solución salina y se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. Se aísla 3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-N-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida ("A7") después de cromatografía en columna como un aceite incoloro en una producción del 13%; HPLC (método B): 3.19 min; LC-MS (método B): 2.08 min, 501.2 (M+H+);

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.782 (*s*, 1H), 8.520-8.500 (*m*, 2H), 7.843 (*d*, 1H, *J*=2.3 Hz), 7.646-7.623 (*m*, 1H), 7.393-7.366 (*m*, 1H), 7.286-7.276 (*m*, 4H), 7.211-7.176 (*m*, 1H), 7.133 (*d*, 2H, *J*=2.2 Hz), 6.659 (*d*, 1H, *J*=2.3 Hz), 6.581 (*t*, 1H, *J*=2.2 Hz), 5.316 (*s*, 2H), 4.780-4.743 (*m*, 1H), 4.683-4.650 (*m*, 1H), 3.482 (*dd*, 1H, *J*=5.9 Hz, *J*=10.4 Hz), 3.429 (*dd*, 1H, *J*=4.1 Hz, *J*=10.4 Hz), 3.284 (*s*, 3H), 2.972 (*dd*, 1H, *J*=6.5 Hz, *J*=13.7 Hz), 2.856 (*dd*, 1H, *J*=5.8 Hz, *J*=13.8 Hz), 1.228-1.201 (*m*, 6H).

40

Ejemplo 8

Preparación de 3-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-N-(1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida ("A8")



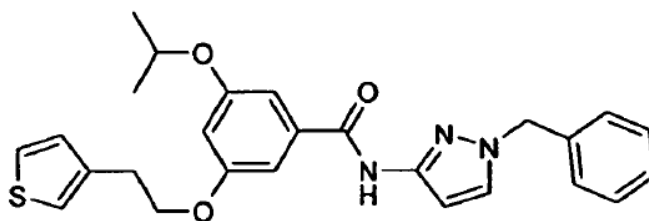
Etapa A: Se disuelve NaH (0.9 g., 60% suspensión en parafina líquida) en DMF (10 ml) y se añade 2-(1H-pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (11.7 mmol) a 0 °C. A esta solución se añade 4-clorometil-piridina (11.7 mmol) y la mezcla se calienta a 50 °C durante 16 horas. El disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en etanol (100 ml) y se añade hidracinio-hidróxido (70 ml) y la mezcla se calienta a 12 °C durante 9 días. El disolvente se elimina en vacío. Se obtiene 1-Piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina después de cromatografía en columna como un aceite incoloro en una producción del 83%; LC-MS (método B): 0.44 min, 175.15 (M+H+);

Etapa B: se disuelve ácido 3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-benzoico (0.58 mmol) en cloruro de tionilo (1.1 ml) y se calienta a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (1.2 ml) y se añade etildiisopropilamina (150 µl) y se añade 1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-ilamina (1.2 eq.). La suspensión se agita 4 días a temperatura ambiente. La solución de reacción se extrae con agua. La capa orgánica se lava con agua y solución salina y se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. Se aísla 3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-N-(1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida ("A8") después de cromatografía en columna como un aceite incoloro en una producción del 17%; HPLC (método B): 3.17 min; LC-MS (método B): 1.98 min, 501.3 (M+H+);

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.811 (s, 1H), 8.535-8.523 (m, 2H), 7.849 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.286-7.277 (m, 4H), 7.211-7.183 (m, 1H), 7.150-7.139 (m, 4H), 6.700 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.586 (t, 1H, J=2.2 Hz), 5.337 (s, 2H), 4.782-4.746 (m, 1H), 4.685-4.652 (m, 1H), 3.483 (dd, 1H, J=5.9 Hz, J=10.6 Hz), 3.430 (dd, 1H, J=4.1 Hz, J=10.6 Hz), 3.263 (s, 3H), 2.974 (dd, 1H, J=6.5 Hz, J=13.7 Hz), 2.858 (dd, 1H, J=5.8 Hz, J=13.7 Hz), 1.230-1.202 (m, 6H).

Ejemplo 9

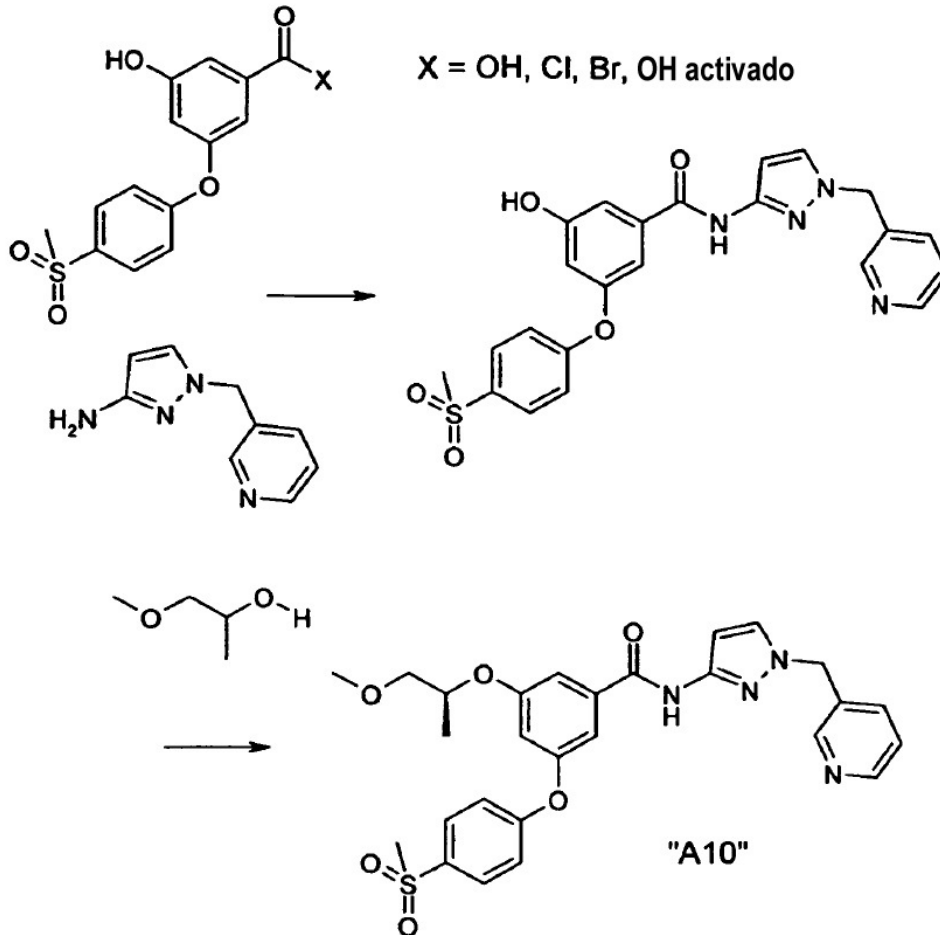
Preparación de N-(1-Bencil-1H-pirazol-3-il)-3-isopropoxi-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzamida ("A9")



Se disuelve ácido 3-Isopropoxi-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzoico (0.672 mmol) en cloruro de tionilo (1.2 ml) y se calienta a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriarla a temperatura ambiente, el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (1.2 ml) y se añade etildiisopropilamina (167 µl) y se añade 1-bencil-1H-pirazol-3-ilamina (1.2 eq.). La solución se agita 21 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se extrae con agua. La capa orgánica se lava con solución salina y se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina en vacío. Se aísla N-(1-Bencil-1H-pirazol-3-il)-3-isopropoxi-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzamida después de cromatografía en columna (heptano / acetato de etilo) como un aceite de color amarillo en una producción del 45%; HPLC (método B): 3.63 min; LC-MS (método B): 2.74 min, 462.2 (MH+); ¹H-NMR (DMSO₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.78 (s, 1), 7.79 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.468 (dd, 1H, J=3 Hz, J=4.9 Hz), 7.359-7.269 (m, 4H), 7.245-7.228 (m, 2H), 7.174-7.139 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=1.1 Hz, J=4.9 Hz), 6.648 (d, 1H, J=2.2 Hz), 5.256 (s, 2H), 4.678 (sep, 1H, J=6 Hz), 4.223 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.049 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.262 (d, 6H, J=6 Hz).

Ejemplo 10

Preparación de 3-(4-metanosulfonil-fenoxi)-5-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-N-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida ("A10")



- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] 10.895 (S, 1H), 8.509-8.490 (m, 2H), 7.938-7.920 (m, 2H), 7.841 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.634-7.618 (m, 1H), 7.482-7.476 (m, 1H), 7.371 (dd, 1H, J=4.8 Hz, J=7.8 Hz), 7.285 (sb, 1H), 7.235-7.217 (m, 2H), 6.904 (t, 1H, J=2.2 Hz), 6.645 (d, 1H, J=2.3 Hz), 5.308 (s, 2H), 4.775-4.727 (m, 1H), 3.522-3.447 (m, 2H), 3.286 (s, 3H), 3.196 (s, 3H), 1.236 (d, 3H, J=6.3 Hz).

Datos Farmacológicos

10

Tabla 1 Ensayo de Activación de la Glucoquinasa

Nº de compuesto	Activación de plegamiento (humanos)	EC ₅₀ (humano)
"A1"	D	B
"A2"	C	B
"A3"	C	A
"A4"	E	A
"A5"	E	A
"A6"	E	A
"A7"	E	A
"A8"	E	A

(continuación)

Nº de compuesto	Activación de plegamiento (humanos)	EC ₅₀ (humano)
"A9"	D	A
"A10"	E	A
EC ₅₀ : 10 nM - 1 µM = A 1 µM - 10 µM = B Activación de plegamiento: 1.2 µM - 5 µM = C 5 µM - 10 µM = D >10 µM = E		

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Viales de inyecciones

- 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 viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención, 9.38 g de NaH₂PO₄ · 2H₂O, 28.48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O 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.

Ejemplo D: Ungüento

- 20 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

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

- 25 **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 patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

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

Ejemplo H: Ampollas

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.

Bibliografía

- 5 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
- Matschinsky, F. M. Diabetes 1996, 45, 223-41.
- 10 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
- Froguel et al. 2003
- Bali et al. 1995
- 15 Postic et al. 1999

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

Nº	Nombre y/o estructura
"A1"	3-Benziloxi-5-isopropoxi-N-(1-piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida
"A2"	3-Benziloxi-5-isopropoxi-N-(5-metil-1-piridina-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida
"A3"	3-Benciloxi-N-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-5-isopropoxi-benzamida
"A4"	N-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-feniletexi)-benzamida
"A5"	3-((S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-N-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida
"A6"	3-isopropoxi-N-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzamida
"A7"	3-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-N-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida
"A8"	3-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-5-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-N-(1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida
"A9"	N-(1-Bencil-1H-pirazol-3-il)-3-isopropoxi-5-(2-tiofen-3-il-etoxi)-benzamida
"A10"	3-(4-metanosulfonil-fenoxi)-5-((S)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-N-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-benzamida

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

2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 y/o sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus relaciones, y de manera opcional excipientes y/o adyuvantes.

10 3. Uso de compuestos de acuerdo a la Reivindicación 1, y sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición que es el resultado de la actividad por debajo de lo normal de la glucoquinasa, o que puede ser tratada activando la glucoquinasa.

4. Uso de acuerdo a la Reivindicación 3, donde la enfermedad o condición es diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes mellitus no dependiente de insulina, obesidad, neuropatía y/o nefropatía.

15 5. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, y/o las sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un ingrediente activo de un medicamento adicional.

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

20 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 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 de un medicamento adicional.