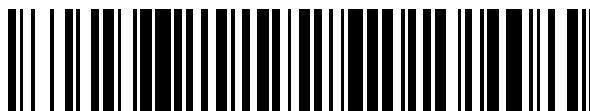


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 279**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (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: **04.03.2010 E 10708644 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2406253**

54 Título: **Derivados de benzofuranilo usados como inhibidores de glucocinasa**

30 Prioridad:

11.03.2009 US 159099 P

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

29.10.2013

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**LING, ANTHONY LAI y
PFEFFERKORN, JEFFREY ALLEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 427 279 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 benzofuranilo usados como inhibidores de glucocinasa.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un derivado de benzofuranilo sustituido, así como a composiciones farmacéuticas del mismo y al uso del mismo como un activador de glucocinasa.

Antecedentes

10 La diabetes es un grave problema de salud pública debido a su prevalencia creciente y a los riesgos sanitarios asociados. La enfermedad está caracterizada por defectos metabólicos en la producción y utilización de carbohidratos, que tienen como consecuencia el fracaso en el mantenimiento de los niveles apropiados de glucosa en sangre. Se reconocen dos formas principales de diabetes. La diabetes de Tipo I, o diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina. La diabetes de Tipo II, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), aparece con frecuencia con niveles normales o incluso elevados de insulina y parece ser consecuencia de la incapacidad de los tejidos y las células de responder apropiadamente a la insulina. El control agresivo de la NIDDM con medicación es esencial; de lo contrario puede progresar a IDDM.

15 Cuando la glucosa en sangre aumenta, se transporta a las células beta pancreáticas por un transportador de glucosa. La glucocinasa (GK) de mamífero intracelular detecta el aumento de glucosa y activa la glucólisis celular, es decir, la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato, y la liberación posterior de insulina. La glucocinasa se encuentra principalmente en células β pancreáticas y células parenquimatosas del hígado. Debido a que la transferencia de glucosa de la sangre al músculo y tejido graso depende de insulina, los diabéticos carecen de la capacidad de utilizar adecuadamente la glucosa, lo que conduce a la acumulación no deseada de glucosa en sangre (hiperglucemia). La hiperglucemia crónica conduce a disminuciones en la secreción de insulina y contribuye a la resistencia aumentada a insulina. La glucocinasa también actúa como un sensor en células parenquimatosas hepáticas, lo que induce la síntesis de glucógeno, evitando de este modo la liberación de glucosa a la sangre. Los procesos de la GK, por tanto, son críticos para el mantenimiento de la homeostasis de glucosa en todo el cuerpo.

25 Se espera que un agente que activa la GK celular facilitará la secreción dependiente de glucosa de células beta pancreáticas, corregirá la hiperglucemia posprandial, aumentará la utilización de glucosa hepática e inhibirá potencialmente la liberación de glucosa hepática. Por consiguiente, un activador de GK puede proporcionar tratamiento terapéutico para NIDDM y complicaciones asociadas, entre otras, hiperglucemia, dislipidemia, síndrome de resistencia a insulina, hiperinsulinemia, hipertensión y obesidad.

30 Están disponibles varios fármacos en cinco categorías principales, que actúan cada uno mediante diferentes mecanismos, para tratar la hiperglucemia y, posteriormente, NIDDM (Moller, D. E., "New drug targets for Type 2 diabetes and the metabolic syndrome" *Nature* 414; 821-827, (2001)): (A) Los secretagogos de insulina, que incluyen sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, glicimepirida, gliburida) y meglitinidas (por ejemplo, nateglidina y repaglinida) mejoran la secreción de insulina actuando sobre las células beta pancreáticas. Aunque esta terapia puede disminuir el nivel de glucosa en sangre, tiene una eficacia y tolerabilidad limitadas, provoca ganancia de peso y con frecuencia induce hipoglucemia. (B) Se piensa que las biguanidas (por ejemplo, metformina) actúan principalmente disminuyendo la producción de glucosa hepática. Las biguanidas provocan con frecuencia alteraciones gastrointestinales y acidosis láctica, limitando adicionalmente su uso. (C) Los inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa) disminuyen la absorción de glucosa intestinal. Estos agentes provocan con frecuencia alteraciones gastrointestinales. (D) Las tiazolidinodionas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona) actúan sobre un receptor específico (receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma) en el hígado, músculo y tejidos grasos. Regulan el metabolismo de lípidos mejorando posteriormente la respuesta de estos tejidos a las acciones de la insulina. El uso frecuente de estos fármacos puede conducir a ganancia de peso y puede inducir edema y anemia. (E) La insulina se usa en los casos más graves, sola o en combinación con los anteriores agentes.

45 De forma ideal, un nuevo tratamiento eficaz para NIDDM cumpliría los siguientes criterios: (a) no tendría efectos secundarios significativos incluyendo inducción de hipoglucemia; (b) no provocaría ganancia de peso; (c) sustituiría al menos parcialmente la insulina actuando mediante un mecanismo o mecanismos que son independientes de las acciones de la insulina; (d) de forma conveniente, sería metabólicamente estable para permitir un uso menos frecuente; y (e) se podría usar en combinación con cantidades tolerables de cualquiera de las categorías de fármacos enumerados en el presente documento.

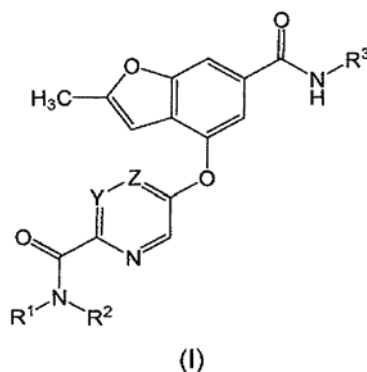
55 Los heteroarilos sustituidos, particularmente, piridonas, se han implicado en mediar en la GK y pueden desempeñar un papel significativo en el tratamiento de NIDDM. Por ejemplo, la publicación de Patente de Estados Unidos N° 2006/0058353 y las publicaciones PCT N° WO2007/043638, WO2007/043638 y WO2007/117995 enumeran ciertos derivados heterocíclicos con utilidad para el tratamiento de diabetes. El documento WO-2007/122482 describe compuestos heterocíclicos de fenilamino fusionados que se dice que son útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por glucocinasas. En Expert Opinión on Therapeutics Patents, 2008, 18(7), 759-768, Sarabu y col. discuten sobre el uso potencial de inhibidores de glucocinasa de molécula pequeña en el tratamiento de diabetes de Tipo 2.

60 Aunque las investigaciones están en curso, todavía existe la necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro para la diabetes, particularmente NIDDM.

Sumario

Los compuestos de Fórmula (I) actúan como mediadores de glucocinasa, en particular, como activadores de glucocinasa; por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por dicha activación (por ejemplo, enfermedades relacionadas con la diabetes de Tipo 2 y comorbilidades relacionadas con la diabetes y

relacionadas con la obesidad),



5 en la que, Y es N y Z es C, o Y es C y Z es N; cada uno de R¹ y R² es independientemente metilo o etilo; y R³ es 5-metilpirazin-2-ilo, 5-metoxipirazin-2-ilo, o 1-metil-1H-pirazol-3-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferente, Y es N y Z es C.

En otra realización preferente, Y es C y Z es N.

10 Un compuesto preferente de Fórmula (1) es un compuesto en el que R¹ y R² son los dos metilo; y R³ es 5-metilpirazin-2-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto preferente es N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)-benzofuran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida.

La presente invención proporciona el compuesto N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)-benzofuran-4-iloxi)pirimidina-2-carboxamida (en adelante denominado "el compuesto de la presente invención").

15 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (1) el compuesto de la presente invención, y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención. La composición también puede contener al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en el presente documento). Los agentes preferentes incluyen agentes antiobesidad y/o agentes antidiabéticos (descritos más adelante en el presente documento).

En otro aspecto más de la presente invención es el compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por glucocinasa, en particular, la activación de dicha enzima, en un mamífero, preferentemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento.

25 Las enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por activadores de glucocinasa incluyen diabetes de Tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, tolerancia alterada a la glucosa, glucosuria, cataratas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, obesidad, dislipidemia, hipertensión, hiperinsulinemia y síndrome de resistencia a la insulina. Las enfermedades, trastornos o afecciones preferentes incluyen diabetes de Tipo II, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, obesidad y síndrome de resistencia a la insulina. Son más preferentes la diabetes de Tipo II, la hiperglucemia y la obesidad. La más preferente es la diabetes de Tipo II.

En otro aspecto más de la presente invención es el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para su uso en un procedimiento para reducir el nivel de glucosa en sangre en un mamífero, preferentemente un ser humano.

35 Los compuestos de la presente invención puede administrarse en combinación con otros agentes farmacéuticos (en particular, agentes antiobesidad y antidiabéticos que se describen más adelante en el presente documento). La terapia de combinación puede administrarse en forma de (a) una composición farmacéutica individual que comprende un compuesto de la presente invención, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden.

Definiciones

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de fórmula general C_nH_{2n+1}. El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alifático, monovalente, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo,

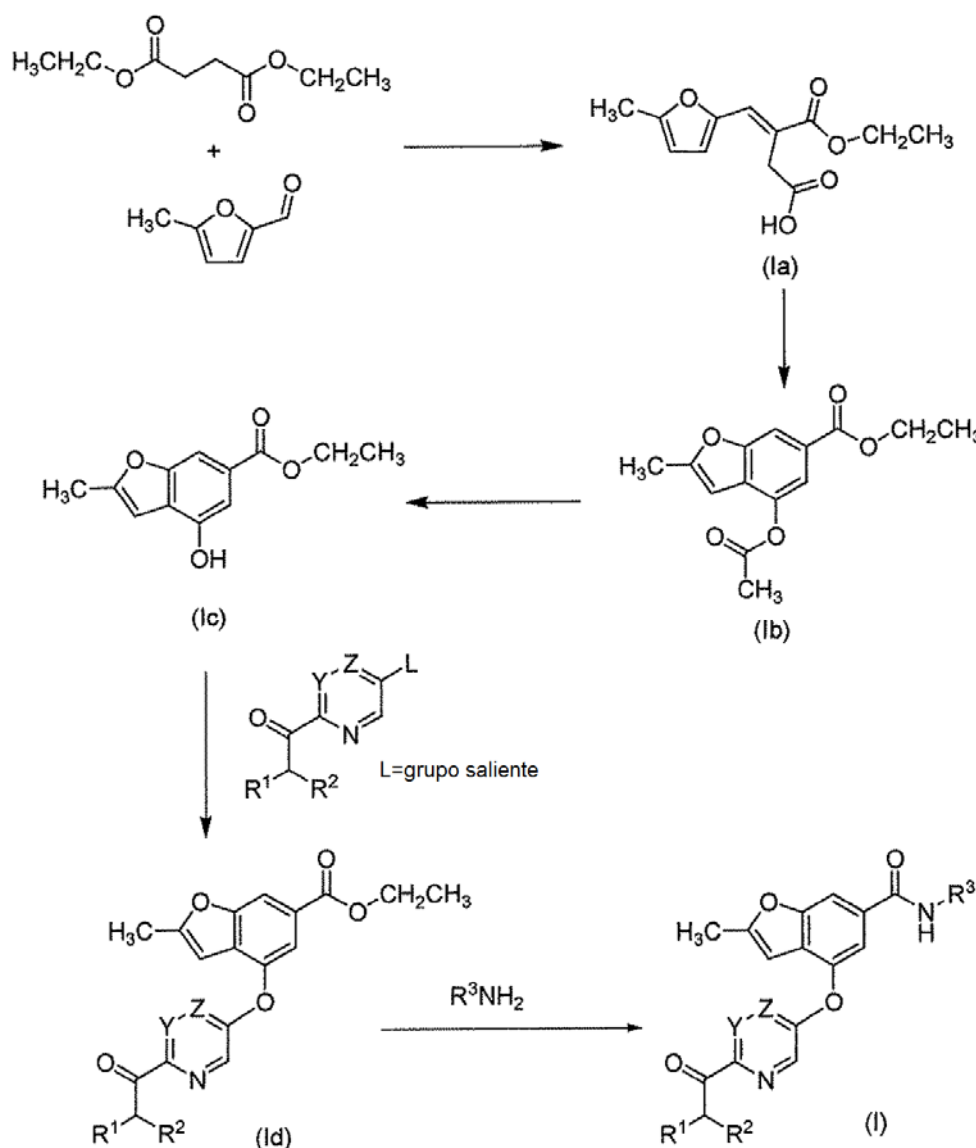
- etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares). De forma análoga, la porción alquilo (es decir, el resto alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo, alcanilo), alquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilo y alquiltio tiene la misma definición que antes. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o resto alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes (en general, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes halógeno tales como percloro o perfluoroalquilo) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes que se indica a continuación en la definición de "sustituido". "Alquilo halo-sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y similares).
- El término "cicloalquilo" se refiere a anillos no aromáticos que están completamente hidrogenados y pueden existir en forma de un solo anillo, un anillo bicíclico o un anillo espiro. A menos que se especifique otra cosa, el anillo carbocíclico es en general un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, los cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo), biciclo[2.2.2]octilo y similares.
- El término "heterociclo" se refiere a anillos no aromáticos que están completamente hidrogenados y pueden existir en forma de un solo anillo, un anillo bicíclico o un anillo espiro. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico es en general un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferentemente 1 ó 2 heteroátomos) seleccionados independientemente entre azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 4H-pirano, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo y similares.
- La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento.
- El término "animal" se refiere a seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales que son fuente de alimentos, animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies animales similares. Los "animales comestibles" se refieren a animales que son fuente de alimentos tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.
- La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición tiene que ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se está tratando con la misma.
- Las expresiones "que trata", "tratar" o "tratamiento" incluyen tratamiento tanto preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.
- Las expresiones "modulado" o "que modula" o "modula(n)", como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren a la activación de la enzima glucocinasa con compuestos de la presente invención.
- Las expresiones "mediado" o "que media" o "media(n)", como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren al tratamiento o la prevención de la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuación, mitigación o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) prevención o retraso de la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento, activando la encima glucocinasa mediante el aumento de la unión de glucosa, aliviando la inhibición de la proteína reguladora de glucocinasa, un regulador clave de la actividad de glucocinasa en el hígado y/o aumentando la velocidad catalítica de la enzima glucocinasa (por ejemplo, cambio de $V_{máx}$).
- La expresión "compuesto de la presente invención" (a menos que se identifique específicamente lo contrario) se refiere al compuesto N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)-benzofuran-4-iloxi)pirimidina-2-carboxamida y a cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, así como a todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros, isómeros conformacionales y compuestos marcados isotópicamente. Los hidratos y solvatos del compuesto de la presente invención se consideran composiciones de la presente invención, en las que el compuesto está en asociación con agua o disolvente, respectivamente.

Descripción detallada

- El compuesto de la presente invención se puede sintetizar mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan de forma sencilla usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, se preparan mediante procedimientos descritos de forma general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.) o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4. Ed. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos suplementos (también disponible en la base de datos en línea de Beilstein)).
- Con propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción ilustrados más adelante proporcionan rutas potenciales para sintetizar el compuesto de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos siguiente. Los especialistas en la técnica entenderán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar el compuesto de la invención. Aunque se ilustran materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas y se analizan más adelante, otros materiales

de partida y reactivos se pueden sustituir de forma sencilla para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando química convencional bien conocida por los especialistas en la técnica.

- 5 En la preparación del compuesto de la presente invención puede ser necesaria la protección de funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un
- 10 sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo (O-Pg) adecuados incluyen, por ejemplo, alilo, acetilo, sililo, bencilo, *para*-metoxibencilo, tritilo y similares. La necesidad de tal protección se determina de forma sencilla por parte del especialista en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.
- 15 El Esquema I expone los procedimientos generales que podrían usarse para proporcionar el compuesto de la presente invención



Esquema 1

- 20 Pueden condensarse succinato de dietilo y 5-metil-2-furaldehído para formar el intermedio (1a) usando condiciones de reacción de aldcondensación convencionales. Por ejemplo, los dos materiales de partida pueden tratarse con una base fuerte y calentamiento (por ejemplo, etóxido sódico en etanol a la temperatura de reflujo) seguido de acidificación. El anillo de benzofurano del intermedio (1b) puede formarse por tratamiento del intermedio (1a) con

anhídrido acético y acetato sódico aproximadamente a la temperatura ambiente seguido de calentamiento a reflujo. El grupo acetato puede retirarse después para proporcionar el intermedio de hidroxilo (1c) que después permite la adición del resto de pirazinilamida o pirimidilamida a través del grupo hidroxilo libre para formar el intermedio (1d). Después, el intermedio (1d) puede hacerse reaccionar con la amina deseada (R^3NH_2) para formar un compuesto de fórmula (I) mediante condiciones de reacción de amidación convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica. Los ejemplos que se muestran a continuación proporcionan una descripción más detallada de las condiciones de reacción descritas anteriormente.

El compuesto de la presente invención puede aislarse y usarse *per se*, o cuando sea posible, en forma de su sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto con un ácido o base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal formada de esta manera. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, bencenosulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Éstas pueden incluir cationes a base de los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina incluidos, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Véase, por ejemplo, Berge, y col., *J. Pharm. Sci.* 66,1-19 (1977).

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, incluidas mezclas racémicas. Además, pueden existir isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas *cis*- y *trans*-, así como mezclas, son posibles.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un compuesto auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos). Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral. Como alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse usando un material de partida ópticamente activo, por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un estereoisómero en el otro por transformación asimétrica.

También es posible que los intermedios y el compuesto de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que pueden interconvertirse mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protones es el resto imidazol en el que el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de unión.

Determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo, debido a la obstaculización estérica o a la tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos que son idénticos al compuesto de la invención, pero en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en el compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I y ^{36}Cl , respectivamente.

Determinados compuestos marcados con isótopos de la presente invención (por ejemplo, los que están marcados con 3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejidos de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritio (es decir, 3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, 2H) puede producir ciertas ventajas terapéuticas consecuencia de un mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y de hecho puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran más adelante en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos.

El compuesto de la presente invención pueden estar presente en más de una forma cristalina (denominadas generalmente "polimorfos"). Los polimorfos pueden prepararse por cristalización en diversas condiciones, por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a temperaturas diferentes; y/o diversos modos de refrigeración, que varían de refrigeración muy rápida a muy lenta durante la cristalización. Los polimorfos también pueden obtenerse por calentamiento o fusión del compuesto de la

presente invención seguido de refrigeración gradual o rápida. La presencia de polimorfos puede determinarse por espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía de IR, calorimetría diferencial de barrido, difracción de polvo de rayos X o por cualquier otra técnica.

5 El compuesto de la presente invención es útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la activación de la enzima glucocinasa; por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El compuesto de la presente invención (incluyendo las composiciones y los procedimientos usados en la misma) también se puede usar en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

10 Una formulación típica se prepara mezclando el compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por parte de los especialistas en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o expansibles en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para los que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por especialistas en la técnica como seguros (GRAS) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar a la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

25 Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente conocido de formación de complejos)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes que se han descrito anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

35 Las composiciones farmacéuticas también incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de la invención. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular del compuesto de la invención (incluidas sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son las usadas de forma común en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etilenglicol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua. Los solvatos y/o hidratos existen preferentemente en forma cristalina. Se pueden usar otros disolventes como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, metil-t-butil-éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butino-diol y similares.

40 La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación se puede envasar de una diversidad de modos que dependen del procedimiento usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositada en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados se conocen bien por los especialistas en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

50 La presente invención también proporciona el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en un procedimiento para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la activación de la enzima glucocinasa en un animal. Enfermedades, afecciones y/o trastornos que se benefician de la activación de glucocinasa incluyen: trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno por atracón, anorexia, bulimia, pérdida o control de peso y obesidad), prevención de obesidad y resistencia a insulina por expresión de glucocinasa en músculo esquelético de ratones transgénicos (Otaegui, P. J. y col., *The FASEB Journal*, 17; 2097-2099, (2003)); y diabetes de Tipo II, síndrome de resistencia a insulina, resistencia a insulina e hiperglucemia (Poitout, V. y col., "An integrated view of β -cell dysfunction in type-II diabetes", *Annul. Rev. Medicine*, 47; 69-83, (1996)).

Un aspecto de la presente invención es el tratamiento de obesidad y trastornos relacionados con obesidad (por ejemplo, sobrepeso, ganancia de peso o mantenimiento de peso).

60 La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula por el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). El sobrepeso se define típicamente como un IMC de 25-29,9 kg/m^2 y la obesidad se define típicamente como un IMC de 30 kg/m^2 . Véase, por ejemplo, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publicación N° 98-4083 (1998).

Otro aspecto de la presente invención es para el tratamiento o el retraso de la progresión o la aparición de diabetes

o trastornos relacionados con diabetes que incluyen diabetes de Tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina, también denominada "IDDM") y de Tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina, también denominada "NIDDM"), tolerancia alterada a glucosa, resistencia a insulina, hiperglucemia y complicaciones diabéticas (tales como aterosclerosis, cardiopatía coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y retinopatía).

Otro aspecto más de la presente invención es el tratamiento de comorbilidades relacionadas con diabetes u obesidad, tales como síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, afecciones o trastornos tales como dislipidemia, hipertensión, resistencia a insulina, diabetes (por ejemplo, diabetes de Tipo 2), ganancia de peso, arteriopatía coronaria e insuficiencia cardíaca. Para información más detallada sobre el Síndrome Metabólico véase, por ejemplo, Zimmet, P. Z. y col., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand?," *Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); y Alberti, K. G. y col., "The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition," *Lancet*, 366, 1059-62 (2005). Preferentemente, la administración del compuesto de la presente invención proporciona una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, tal como disminución de leptina, proteína C reactiva (CRP) y/o colesterol en plasma en comparación con un control de vehículo que no contiene fármaco. La administración del compuesto de la presente invención también puede proporcionar una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de los niveles de glucosa en suero.

En otro aspecto más de la presente invención, la afección tratada es tolerancia alterada a glucosa, hiperglucemia, complicaciones diabéticas tales como cataratas por azúcar, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y cardiomiopatía diabética, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, enfermedad de hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina pectoral, hipertensión, hipotensión, ictus, isquemia, lesión isquémica por reperfusión, aneurisma, reestenosis, estenosis vascular, tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer ovárico.

La presente invención también se refiere al compuesto de la invención para su uso en procedimientos terapéuticos para tratar las afecciones que se han descrito anteriormente en un mamífero, incluido un ser humano, en los que se administra el compuesto de la presente invención como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de la terapia. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis del compuesto dependerán del tipo de composiciones farmacéuticas que se están usando, de las características del sujeto que se está tratando y la gravedad de las afecciones.

En general, una dosificación eficaz para el compuesto de la presente invención está en el intervalo de 0,01 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg/kg/día a 5 mg/kg/día de compuesto activo en dosis únicas o divididas. Sin embargo, se puede requerir cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se está tratando, de la vía de administración deseada, del compuesto particular que se está administrando y similares. La determinación de intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un paciente particular pertenece a la capacidad del especialista habitual en la técnica que tiene el beneficio de la presente descripción. Los profesionales entenderán que "kg" se refiere al peso del paciente medido en kilogramos.

El compuesto o las composiciones de la presente invención se pueden administrar en dosis únicas (por ejemplo, una vez al día) o múltiples o por infusión constante. El compuesto de la presente invención también se puede administrar solo o en combinación con medios de soporte, vehículo o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Los medios de soporte, vehículos y diluyentes farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos.

El compuesto o las composiciones de la presente invención se pueden administrar a un sujeto que necesita tratamiento mediante una diversidad de vías de administración convencionales, que incluyen por vía oral y por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, por vía subcutánea o por vía intramedular). Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal, como un supositorio o usando una formulación "instantánea", es decir, que permite que la medicación se disuelva en la boca sin la necesidad de usar agua.

También se señala que el compuesto de la presente invención se puede usar en formulaciones de liberación mantenida, liberación controlada y liberación retrasada, formas que también son bien conocidas por el especialista en la técnica.

El compuesto de la presente invención también se puede usar junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en el presente documento. Por lo tanto, también se proporcionan procedimientos de tratamiento que incluyen administrar el compuesto de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad (incluyendo supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucemiantes, agentes de hipolipidemiantes y agentes antihipertensivos.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa-2 (ACC-2), un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de α -amilasa (por ejemplo, tendamistato, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α -glucosidasa hidrolasa (por ejemplo, carbosa), un inhibidor de α -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un

agonista de PPAR γ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un agonista de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) (por ejemplo, exendina-3 y exendin-4), un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1 B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal y compuestos descritos por Zhang, S. y col., *Drug Discovery Today*, 12 (9/10), 373-381 (2007)), inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, reservatrol), un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina), un secretagogo de insulina, un inhibidor de oxidación de ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de c-jun amino-terminal cinasa (JNK), insulina, un mimético de insulina, un inhibidor de glucógeno fosforilasa y un agonista del receptor VPAC2. Los agentes anti-diabéticos preferentes son metformina e inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina).

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen inhibidores de 11 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD tipo 1), inhibidor de estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas β_3 adrenérgicos, agonistas de dopamina (tales como bromocriptina), análogos de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, orlistato), agentes anorécticos (tales como agonista de bombesina), antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, antagonistas de NPY Y5), PYY₃₋₃₆ (incluidos análogos del mismo), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas de péptido similar a glucagón-1, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de proteína relacionada con agutí humano (AGRP), antagonistas de grelina, antagonistas o agonistas inversos de histamina 3, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP selectivos de intestino, tales como dirlotapida), antagonistas de opioides, antagonista de orexina y similares.

Los agentes antiobesidad preferentes para el uso en los aspectos de combinación de la presente invención incluyen inhibidores de MTP selectivos de intestino (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918 (CAS N° 403987) y CAS N° 913541-47-6), agonistas de CCKa (por ejemplo, N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2, 3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descrita en la publicación PCT N° WO 2005/116034 o en la Publicación de Estados Unidos N° 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2c (por ejemplo, lorcaserina), agonista de MCR4 (por ejemplo, compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidor de lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (como se usa en el presente documento, "PYY₃₋₃₆" incluye análogos, tales como PYY₃₋₃₆ pegilado, por ejemplo, los descritos en la Publicación de Estados Unidos N° 2006/0178501), antagonistas de opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil-estrona (CAS N° 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistato, exenatida (Byetta®), AOD-9604 (CAS N° 221231-10-3) y sibutramina. Preferentemente, el compuesto de la presente invención y las terapias de combinación se administran de forma conjunta con ejercicio y una dieta equilibrada.

Las realizaciones de la presente invención se ilustran con los Ejemplos siguientes.

Ejemplos

A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida están disponibles generalmente de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI) Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England). Los siguientes materiales están disponibles de las fuentes correspondientes:

- 5-Metil-2-furaldehído - Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI);
- 5-Metil-2-aminopirazina - Princeton Biomolecular Research, Inc (Monmouth Junction, NJ);
- 5-Metoxipirazin-2-amina - Anichem (Monmouth Junction, NJ);
- Ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico - Ark Pharma, Inc (Libertyville, IL);
- 1-Metil-1H-pirazol-3-il amina - Matrix Scientific (Columbia, SC);
- Ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico - Ark Pharma, Inc (Libertyville, IL)

Procedimientos experimentales generales

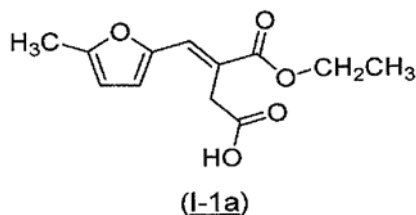
Los espectros de RMN se registraron en un Varian Unity™ 400 (disponible en Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 MHz para protones. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) con respecto al disolvente residual como una referencia interna. Las formas de los picos se representan como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; s a, singlete ancho; 2s, dos singletes. Los espectros de masas por ionización química a presión atmosférica (IQPA) se obtuvieron en un Espectrómetro Fisons™ Platform II (gas portador: acetonitrilo: disponible en Micromass Ltd, Manchester, Reino Unido). Los espectros de masas por ionización química (IQ) se obtuvieron en un instrumento Hewlett-Packard™ 5989 (ionización con amoniaco, PBMS: disponible en Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Los espectros de masas por ionización por electropulverización (EN) se obtuvieron en un instrumento Waters™ ZMD (gas portador: acetonitrilo: disponible en Waters Corp., Milford, MA). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se obtuvieron en un Agilent™ Model 6210 usando el procedimiento de tiempo de vuelo. Cuando se describe la intensidad de iones que contienen cloro o bromo, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen ³⁵Cl/³⁷Cl y 1:1 para iones que contienen ⁷⁹Br/⁸¹Br) y sólo se da la intensidad del ión con

menor masa. En algunos casos sólo se dan los picos representativos de RMN de ^1H . Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PerkinElmer™ 241 (disponible en PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) usando la línea de sodio D ($\lambda = 589 \text{ nm}$) a la temperatura indicada y se indican como se muestra a continuación $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentración ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), y disolvente.

- 5 La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Baker™ (40 μm ; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas Flash 40 Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT) o en sílice KPsil o Redisep Rf con un cartucho Biotage™ SNAP (de Teledyne™ Isco™) a baja presión de nitrógeno.

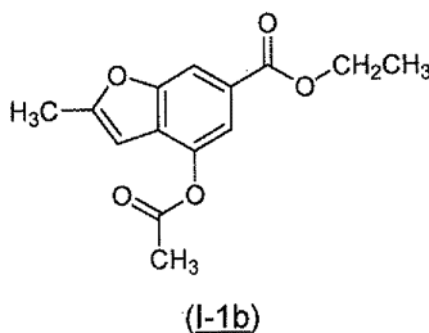
Preparaciones de materiales de partida e intermedios clave

- 10 Preparación del Intermedio ácido (E)-3-(etoxicarbonil)-4-(5-metilfuran-2-il)but-3-enoico (I-1a):

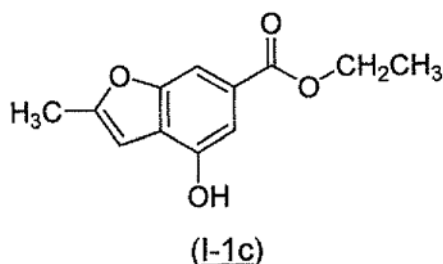


- 15 A una solución agitada vigorosamente de 5-metil-2-furaldehído (264 ml, 2650 mmol) y succinato de dietilo (840 ml, 5050 mmol) en etanol (1,820 l) a temperatura ambiente se le añadió en una porción etóxido sódico (0,93 l de una solución al 21 % en peso en etanol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 13 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío (en este punto se combinaron todos los lotes). El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (1 l) y ácido clorhídrico (1 l de una solución acuosa 2 M). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). Después, los extractos orgánicos combinados se extrajeron con carbonato ácido sódico (2 x 1 l de una solución acuosa saturada). Estos extractos acuosos se combinaron y se ajustaron a pH 2 con ácido clorhídrico (solución acuosa 2 M) y después se extrajeron con acetato de etilo (2 x 1 l). Estos extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío, dando el ácido (E)-3-(etoxicarbonil)-4-(5-metilfuran-2-il)but-3-enoico deseado (I-1a: 34,34 g, 5 %). El extracto orgánico original se extrajo con hidróxido sódico (2 l de una solución acuosa 2 M). Este extracto acuoso se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico (solución acuosa 2 M) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). Estos extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío, dando materiales deseados adicionales (395,2 gramos, 63 %) en forma de un líquido de color rojo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 7,48 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,24 (c, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).
- 20
- 25

Preparación del Intermedio 4-acetoxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-1b):



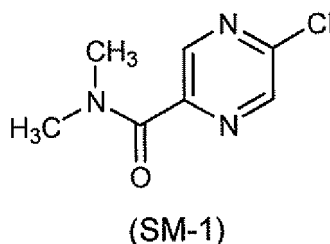
- 30 A una solución agitada vigorosamente de ácido (E)-3-(etoxicarbonil)-4-(5-metilfuran-2-il)but-3-enoico (I-1a: 326,6 g, 1,371 mol) en anhídrido acético (1,77 l, 18,72 mol) a temperatura ambiente se le añadió en una porción acetato sódico (193 g, 2350 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío (en este punto, se combinaron todos los lotes). El residuo resultante se suspendió en diclorometano (1,5 l) y se filtró, lavando los sólidos con diclorometano (3 x 500 ml). Después, el filtrado y los lavados combinados se lavaron con carbonato ácido sódico (2 x 1 l de una solución acuosa saturada) y salmuera (2 l) y después se concentraron al vacío, dando el 4-acetoxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo deseado (I-1b: 549,03 g, cuantitativo). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 8,00-7,99 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 6,32-6,32 (m, 1H), 4,38 (c, 2H), 2,47 (d, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (t, 3H).
- 35

Preparación del Intermedio 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-1c):

5 A una solución agitada de 4-acetoxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-1b: 549,03 g, 1,37 mol) en etanol (4,00 l) a temperatura ambiente se le añadió en una porción carbonato potásico (266 g, 1,92 mol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después, se añadió en una porción carbonato potásico (100 g, 0,720 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (2 l) y la suspensión se filtró, lavando los sólidos con diclorometano (2 x 1 l) (en este punto, se combinaron todos los lotes). El filtrado y los lavados combinados se lavaron con ácido cítrico (2,5 l de una solución acuosa 1 M) y después se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por

10 cromatografía ultrarrápida seca (hexano y después 2:1 de hexano:acetato de etilo). Todas las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante, que solidificó después de un periodo de reposo, se suspendió con tolueno frío y se filtró. Después, los sólidos se agitaron con tolueno caliente y carbón vegetal decolorante durante 1 hora, seguido de filtración de la mezcla caliente a través de una capa de celite. El filtrado se dejó enfriar y el precipitado resultante se aisló por filtración, dando el 4-hidroxi-2-

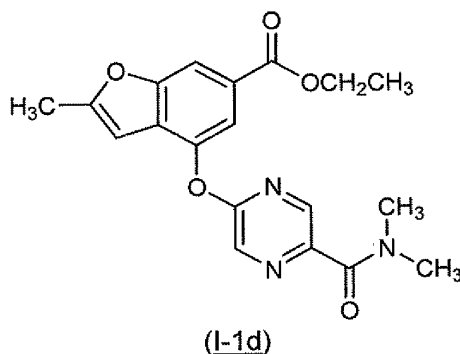
15 metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo deseado (I-1c: 360 g, 90 %) en forma de un polvo de color naranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 7,73-7,73 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,51-6,50 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,39 (c, 2H), 2,48 (d, 3H), 1,40 (t, 3H). CLEM (cromatografía líquida-espectrometría de masas): m/z 221,06 (96,39 % de pureza).

Preparación del Material de partida 5-cloro-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida (SM-1):

20 Se trató ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (1,00 gramos, 6,31 mmol) en diclorometano (30 ml) con una cantidad catalítica de dimetilformamida, seguido de (COCl)₂ (0,85 ml, 9,46 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche. La reacción se concentró al vacío y se secó al vacío, dando el cloruro de 5-cloropirazin-2-carbonilo deseado en forma de un sólido (1,05 g, 100 %).

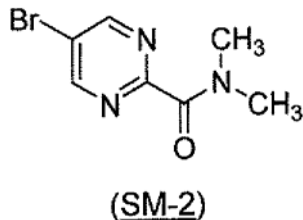
25 Se suspendieron cloruro de 5-cloropirazin-2-carbonilo (2,13 gramos, 12,05 mmol) y sal HCl de dimetilamina (1,06 gramos, 12,7 mmol) en diclorometano (50 ml) con agitación. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota trietilamina (5,04 ml, 36,2 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C. La solución combinada se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El compuesto se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 30 al 80 % en heptano) para proporcionar la 5-cloro-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida deseada (SM-1: 2,24 g, 85 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,74 (d, J = 1,37 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 1,37 Hz, 1 H) 3,15 (s, 3H) 3,12 (s, 3H)

30

Preparación del Intermedio 4-(5-(dimetilcarbamoil)pirazin-2-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-1d):

5 El matraz se cargó con 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-1c: 6,07 g, 27,6 mmol), 5-cloro-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida (SM-1: 5,06 g, 27,3 mmol) y carbonato de cesio (9,78 g, 30 mmol). Los sólidos se disolvieron en dimetilformamida (60 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la dimetilformamida se retiró al vacío. La mezcla de reacción bruta se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 30 al 80 % en heptano), dando el 4-(5-(dimetilcarbamoil)pirazin-2-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo deseado (I-1d) en forma de un sólido marrón claro (8,3 g, 95 %).

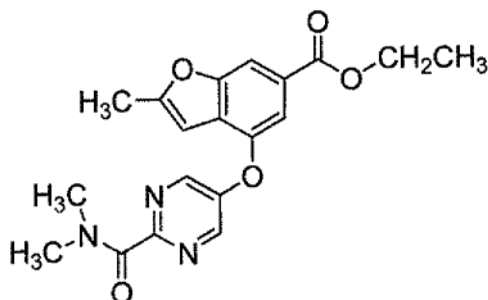
10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,48 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 8,41 (d, J = 0,98 Hz, 1 H) 8,04 (t, J = 1,07 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 6,16 - 6,21 (m, 1 H) 4,38 (c, J = 7,22 Hz, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 2,45 (d, J = 1,17 Hz, 3 H) 1,38 (t, J = 7,12 Hz, 3 H). EM (M+1): 370,1

15 Preparación de SM-2 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-carboxamida (SM-2):

20 Se añadió cloruro de oxalilo (47,4 g, 369 mmol) a una suspensión de ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico (50 g, 250 mmol) en diclorometano (821 ml) a temperatura ambiente seguido de 1-2 gotas de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El análisis por CLEM en metanol indicó la presencia del éster metílico y un poco de ácido. A la mezcla de reacción se le añadió dimetilformamida (0,2 ml). El ácido se disolvió después de 30 minutos. El análisis por CLEM mostró el éster metílico correspondiente y no se observó ningún pico de material de partida. El disolvente se retiró y se secó al vacío, produciendo el cloruro de 5-bromo-pirimidin-2-carbonilo en bruto (55 g, 100 %).

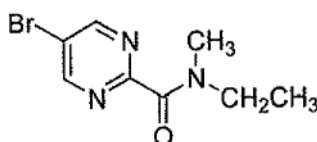
25 El cloruro de 5-bromo-pirimidin-2-carbonilo (55 g, 250 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (828 ml) y se añadió en porciones dimetilamina (solución 2 M en tetrahidrofurano) (373 ml, 745 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, tiempo después del cual el análisis por CLEM indicó que se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con H₂O (500 ml). La fase de agua se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (5 x 500 ml) y todos los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró al vacío y después se suspendió en metil-t-butil-éter (650 ml). Después, la solución se calentó a reflujo. La solución caliente se dejó enfriar durante una noche, produciendo cristales de color rosa. Los cristales se filtraron y se lavaron con metil-t-butil éter frío (100 ml) y el sólido se secó en una estufa de vacío a 55 °C durante 12 horas, produciendo el compuesto del título 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-carboxamida (SM-2: 44 g, 77 %) en forma de un sólido de color rosa.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,94 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 8,85 (s, 2 H) m/z (M+1) = 232.

Preparación del Intermedio 4-(2-(dimetilcarbamoil)pirimidin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-2a):

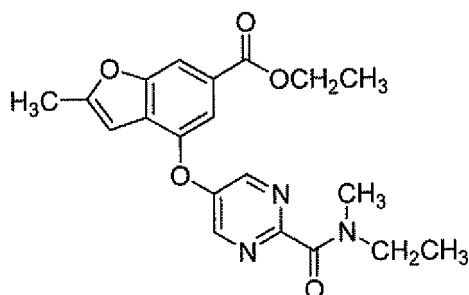
(I-2a)

- Una mezcla de Cs₂CO₃ (62,1 g, 191 mmol), 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-carboxamida (SM-2: 24 g, 104 mmol) y 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-1c: 20 g, 91 mmol); 1,10-fenantrolina (1,64 g, 9,07 mmol) y yoduro de cobre (864 mg, 4,54 mmol) en dimetilformamida (200 ml) se purgó con gas N₂ y después se calentó a 90 °C usando un agitador mecánico. La mezcla de reacción heterogénea se agitó a esta temperatura durante 18 horas. El análisis por HPLC indicó que casi se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 35 °C y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La mezcla se filtró para retirar cualquier resto de carbonato de cesio. Después, el filtrado se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml); sin embargo, no se observó separación. A la mezcla se le añadió HCl concentrado (20 ml). Cuando la fase acuosa alcanzó un valor de pH de aproximadamente 1, las fases se separaron. Los extractos orgánicos se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron y se extrajeron de nuevo con agua (200 ml) y salmuera (500 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se trataron con carbón vegetal activado (10 g) y sulfato de magnesio. La mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos y después se filtró a través de un lecho de celite, produciendo una solución de color amarillo en bruto. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío, produciendo un sólido en bruto, que se secó a alto vacío durante 4 días. El sólido seco en bruto se trituró usando metanol (80 ml). Los sólidos se dispersaron en un polvo cristalino fino de color naranja claro con aguas madre de color rojo. Los sólidos se aislaron por filtración y se aclararon con metanol (20 ml). El sólido se secó en la estufa de vacío a 55 °C durante 12 horas, produciendo 4-(2-(dimetilcarbamoil)pirimidin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-2a) en forma de un sólido de color amarillo (18,2 g, 54 %)
- RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 2,50 (d, J = 0,98 Hz, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 4,41 (d, J = 7,22 Hz, 2 H) 6,29 (s, 1 H) 7,62 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,50 (s, 2 H). m/z (M+1) = 370,5

Preparación del Material de partida 5-bromo-N-etil-N-metilpirimidin-2-carboxamida (SM-3):

(SM-3)

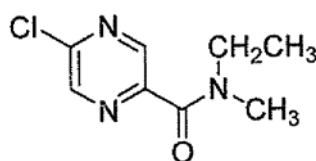
- Se añadió cloruro de oxalilo (1,45 g, 11,1 mmol) a una suspensión de ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico (1,5 g, 7,4 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente seguido de 1-2 gotas de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El análisis por CLEM en metanol indicó la presencia del éster metílico y un poco de ácido. A la mezcla de reacción se le añadió dimetilformamida (0,2 ml) y todo el ácido se disolvió después de 30 minutos. El análisis por CLEM mostró el éster metílico correspondiente y no se observó ningún pico de material de partida. El disolvente se retiró y se secó al vacío, produciendo el cloruro de 5-bromo-pirimidin-2-carbonilo en bruto (1,6 g).
- Se disolvió cloruro de 5-bromo-pirimidin-2-carbonilo (1600 mg, 7,225 mmol) en diclorometano (25 ml) y se añadió trietilamina (4,03 ml, 28,9 mmol) seguido de etil-metil-amina (0,68 ml, 7,92 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, tiempo después del cual el análisis por CLEM indicó que se había completado. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) seguido de ácido cítrico al 10 % (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, el residuo se filtró y el disolvente se retiró al vacío, produciendo el compuesto del título 5-bromo-N-etil-N-metilpirimidin-2-carboxamida (SM-3): (1,4 g, 79,4 %) en forma de un aceite de color pardo.
- RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,08 -1,31 (m, 3 H) 2,99 (d, J = 79,05 Hz, 3 H) 3,19 (c, J = 7,22 Hz, 1 H) 3,59 (c, J = 7,22 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 3,12 Hz, 2H)

Preparación del Intermedio 4-(2-(etil(metil)carbamoil)pirimidin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-5a):

(I-5a)

5 El matraz se cargó con 5-bromo-N-etil-N-metilpirimidin-2-carboxamida (SM-3: 615 mg, 2,5 mmol), 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-1c: 378 mg, 1,7 mmol), Cs₂CO₃ (1,15 g, 3,5 mmol), 1,10-fenantrolina (30,3 mg, 0,17 mmol), yoduro de cobre (16 mg, 0,08 mmol) y dimetilformamida (17 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 minutos y después se calentó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice biotage de 50 g (EtOAc al 20 %-100 % en Hep), produciendo el compuesto del título 4-(2-(etil(metil)carbamoil)pirimidin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-5a: 180 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo.

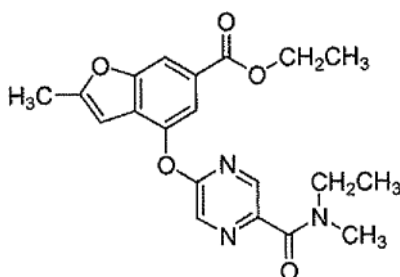
10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 -1,26 (m, 3 H) 1,34 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 2,42 (d, J = 0,98 Hz, 3 H) 2,97 (d, J = 65,77 Hz, 3 H) 3,14 - 3,66 (m, 2 H) 4,33 (c, J = 7,22 Hz, 2 H) 6,14 - 6,32 (m, 1 H) 7,54 (dd, J = 3,32, 1,17 Hz, 1 H) 7,92 - 8,04 (m, 1 H) 8,43 (d, J = 4,10 Hz, 2 H). EM (M+1) = 384,3

Preparación del Material de partida 5-cloro-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida (SM-4):

(SM-4)

15 El compuesto del título (I-7a) se preparó por un procedimiento análogo al descrito para la preparación de SM-1 usando ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (2 g, 12,62 mmol) y etil-metil-amina (0,846 g, 13,9 mmol), produciendo el compuesto del título 5-cloro-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida (SM-4: 2,05 g, 81 %) en forma de un aceite transparente

20 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,72 (dd, J = 7,41, 1,37 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 1,56 Hz, 1 H), 3,60 (c, J = 7,22 Hz, 1 H), 3,42 (c, J = 7,02 Hz, 1 H), 3,09 (d, J = 10,73 Hz, 3 H), 1,17 -1,31 (m, 3 H).

Preparación del intermedio 4-(5-(etil(metil)carbamoil)pirazin-2-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-7a):

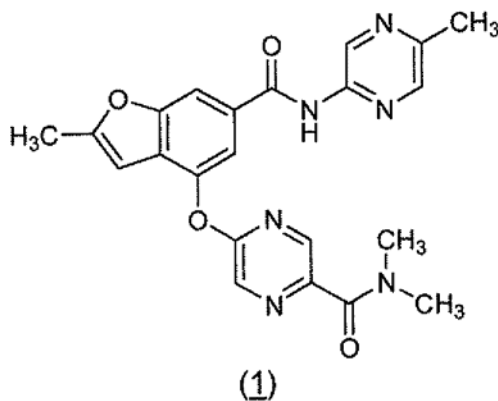
(I-7a)

25 Se mezclaron 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-1c: 2,25 g, 10,22 mmol), carbonato potásico (2,1 g, 15,3 mmol), 5-cloro-N-etil-N-metilpirazin-2-carboxamida (SM-4: 2,04 g, 10,2 mmol) en acetonitrilo (30 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche, tiempo después del cual la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-100 % en heptanos, produciendo 4-(5-(etil(metil)carbamoil)pirazin-2-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (I-7a: (3,9 g, 99,5 %) en forma de una goma.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,45 (dd, $J = 7,43, 1,17$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,04 (t, $J = 1,07$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 0,98$ Hz, 1 H), 6,18 (d, $J = 0,98$ Hz, 1 H), 4,38 (c, $J = 7,04$ Hz, 2 H), 3,60 (c, $J = 7,23$ Hz, 1 H), 3,48 (c, $J = 6,91$ Hz, 1 H), 3,11 (d, $J = 10,36$ Hz, 3 H), 1,38 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H), 1,20 -1,28 (m, 3 H).

Ejemplo de referencia 1

5 Preparación de N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)-benzofuran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida (1):

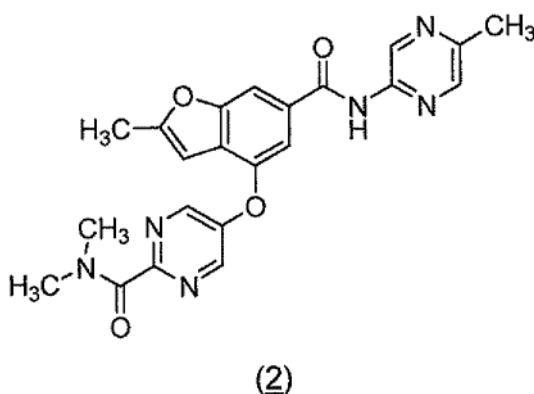


Se recogió 5-metil-2-aminopirazina (6,8 g, 63 mmol) en 70 ml de éter dimetílico y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de dimetilaluminio (131 mmol, 1 M en hexano). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después, a la solución de amina activada se le añadió 4-(5-(dimetilcarbamoil)pirazin-2-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (1-1d; 10,1 g, 27,3 mmol) en éter dimetílico (70 ml) mediante una cánula. La solución combinada se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió sobre hielo y se interrumpió lentamente mediante la adición gota a gota de sal de Rochelle acuosa (concentrada, 100 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se separó. La fase orgánica se lavó con sal de Rochelle acuosa (30 ml), HCl 1 N (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en heptano), dando la N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida deseada (1: 8,5 gramos, 72 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,57 (d, $J = 1,37$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J = 1,37$ Hz, 1 H) 8,45 (d, $J = 1,37$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,14 (dd, $J = 1,56, 0,59$ Hz, 1 H) 7,91 - 7,94 (m, 1 H) 7,62 (d, $J = 1,37$ Hz, 1 H) 6,22 (t, $J = 0,98$ Hz, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 2,48 (d, $J = 1,17$ Hz, 3 H) EM (M+1): 433,1,

Ejemplo 2

Preparación de N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)-benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida (2):



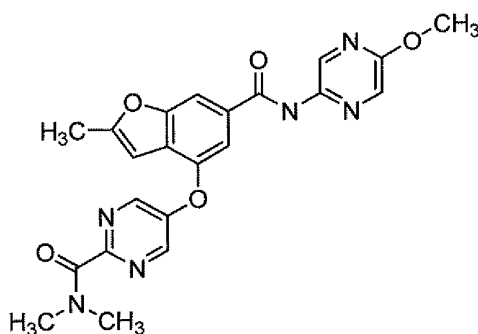
A una solución de la 5-metil-2-aminopirazina (38,9 g, 356 mmol) en éter dimetílico (315 ml) en un matraz de 3 bocas equipado con agitador superior y un condensador a 0 °C se le añadió Me_2AlCl (solución 1 M en hexanos) (715 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. En un matraz separado, se disolvió 4-(2-(dimetilcarbamoil)pirimidin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (1-2a; 52,6 g, 142,5 mmol) en éter dimetílico (210 ml). Después, esta mezcla se añadió a la amina complejada. Precipitó una goma después de raspar el matraz y se dispó en un sólido. La reacción resultante se calentó a reflujo durante 3,5 horas. El análisis por HPLC indicó que se había completado en un 93 %. Se prepararon cinco litros de sal de Rochelle en agua y a la mezcla se le añadieron 2 litros de 2-metiltetrahydrofurano. Después, la mezcla de reacción se vertió en el sistema bifásico. La mezcla se dejó en agitación con un agitador superior durante 14 horas, tiempo después del cual precipitó un sólido de color amarillo. El sólido se recogió por filtración. El sólido retenido se lavó con 2-metiltetrahydrofurano. El sólido resultante se secó en una estufa de vacío durante una noche, produciendo el compuesto del título N,N-dimetil-5-(2-

metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida (2):(49,98 g, 81 %)

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,49 (d, J = 1,17 Hz, 3 H) 2,55 (s, 3H) 2,98 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 6,28 (t, J = 0,98 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 1,37 Hz, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H) 8,14 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,50 (s, 2 H) 9,54 (d, J = 1,56 Hz, 1 H). m/z (M+1) = 433,4, m/z (M-1)= 431,5

5 Ejemplo de referencia 3

Preparación de 5-(6-((5-metoxipirazin-2-il)carbamoil)-2-metilbenzofuran-4-iloxi)-N,N-dimetilpirimidin-2-carboxamida (3):



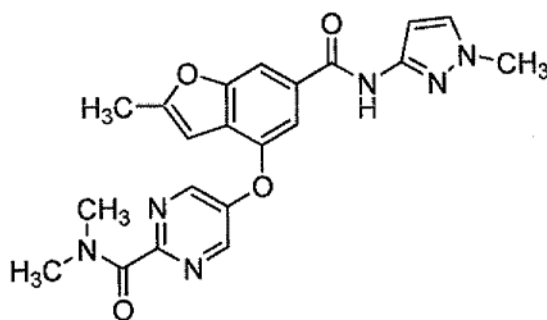
(3)

10 El compuesto del título (3) se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 usando 5-metoxipirazin-2-amina y 4-(2-(dimetilcarbamoil)-pirimidin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (1-2a)

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,15, (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 9,17 (s, 1H). m/z = 449,1 (MH+)

Ejemplo de referencia 4

15 Preparación de N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)-carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida (4):



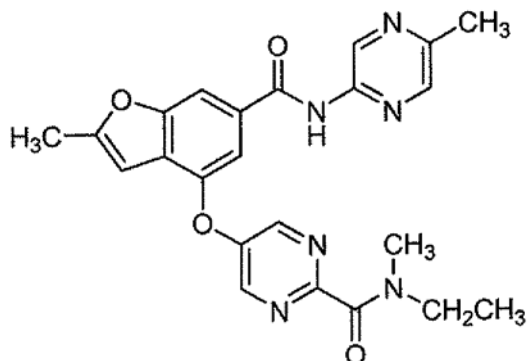
(4)

El compuesto del título (4) se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 usando 1-metil-1H-pirazol-3-amina y 4-(2-(dimetilcarbamoil)pirimidin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (1-2a)

20 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,55 (s a, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 7,41 - 7,42 (m, 1 H), 7,03 - 7,05 (m, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H). m/z = 421,1 (MH+)

Ejemplo de referencia 5

Preparación de N-etil-N-metil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida (5):

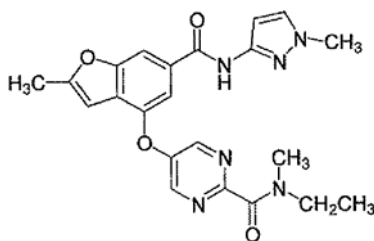


(5)

- 5 El compuesto del título (5) se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 usando 4-(2-(etil(metil)carbamoil)pirimidin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (L-5a: 99 mg, 0,26 mmol), 5-metil-2-aminopirazina (84 mg, 0,77 mmol), cloruro de dimetilaluminio (1,29 mmol, 1 M en hexano) y éter dimetílico (4,5 ml), produciendo N-etil-N-metil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida (5: 70 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15-1,24 (m, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,99 (d, J = 58,94 Hz, 3 H) 3,20-3,59 (m, 2 H) 6,23 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J = 2,93, 1,17 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,46 (d, J = 4,10 Hz, 2 H) 9,22 (d, J = 3,71 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H). EM (M+1): 447,3

Ejemplo de referencia 6

- 15 Preparación de N-etil-N-metil-5-(2-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida (6):

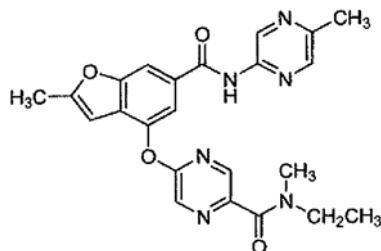


(6)

- 20 El compuesto del título (6) se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 usando 4-(2-(etil(metil)carbamoil)pirimidin-5-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (L-5a: 90 mg, 0,24 mmol), 5-metil-2-aminopirazina (84 mg, 0,70 mmol), cloruro de dimetilaluminio (1,17 mmol, 1 M en hexano) y éter dimetílico (4,5 ml), produciendo el compuesto del título N-etil-N-metil-5-(2-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida (6: 49 mg, 48 %).
- RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 -1,26 (m, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,99 (d, J = 63,04 Hz, 3 H) 3,20-3,60 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 6,22 (s, 1 H) 6,78 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,43 (d, J = 4,10 Hz, 2 H) 9,18 (s, 1 H). EM (M+1): 435,3

Ejemplo de referencia 7

Preparación de N-etil-N-metil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)-benzofuran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida (7):



(7)

5 El compuesto del título (7) se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 usando 4-(5-etil(metil)carbamoil)pirazin-2-iloxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (1-7a: 2,5 g, 6,52 mmol), 5-metil-2-aminopirazina (1,42 g, 13 mmol), cloruro de dimetilaluminio (26,1 mmol, 1 M en hexano) y éter dimetilico (50 ml), produciendo N-etil-N-metil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)-benzofuran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida (7): 2,89 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,56 (d, J = 1,37 Hz, 1 H), 8,37 - 8,52 (m, 2 H), 8,13 (d, J = 0,78 Hz, 1 H), 7,93 (t, J = 1,07 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 6,10 - 6,27 (m, 1 H), 3,60 (c, J = 7,17 Hz, 1 H), 3,40 - 3,53 (m, 1 H), 3,12 (d, J = 12,70 Hz, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,22 - 1,28 (m, 3 H). EM (M+1): 447,3 (M-1) 445,4

ENSAYO FARMACOLÓGICO

15 La práctica de la presente invención para el tratamiento de enfermedades moduladas por la activación de la enzima glucocinasa se puede evidenciar por actividad en al menos uno de los protocolos descritos más adelante en el presente documento. Se usan los siguientes acrónimos en el siguiente ensayo y tienen las correspondientes definiciones. La fuente de suministro se proporciona entre paréntesis.

HEPES - ácido-N-[2-Hidroxi-etil]piperazina-N'-[2-etanosulfónico] (Sigma)

NADH - dinucleótido adenina beta-nicotinamida, forma reducida (Sigma)

PEP - fosfoenolpiruvato (Sigma)

20 ATP - adenosina trifosfato (Sigma)

DTT - Ditiotreitolo (Sigma)

PK/LDH = enzimas de acoplamiento de piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (Sigma)

Glucosa - (Calbiochem)

BSA - fracción de Cohn de albúmina sérica bovina (Calbiochem)

25 Glucocinasa de células beta (Molecular Biology)

Ensayo in vitro

30 La glucocinasa de longitud completa (isoforma de células beta) se marcó con His en el extremo N y se purificó por una columna de Ni seguido de cromatografía de exclusión por tamaño. Una columna de 320 ml se llenó de forma interna usando resina de calidad preparación Superdex75 (Amersham Pharmacia, Carlsbad, CA). La glucosa se obtuvo de Calbiochem (San Diego, CA) y se adquirieron otros reactivos en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

35 Todos los ensayos se realizaron en una placa de 384 pocillos Corning usando el espectrofotómetro Spectramax PLUS (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a temperatura ambiente. El volumen de ensayo final fue 40 µl. Las condiciones de tampón usadas en este ensayo fueron las siguientes: HEPES 50 mM, glucosa 5 mM, ATP 2,5 mM, MgCl₂ 3,5 mM, NADH 0,7 mM, ditiotreitolo 2 mM, 1 unidad/ml de piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (PK/LDH), fosfoenolpiruvato 0,2 mM y KCl 25 mM. El pH del tampón era 7,1. Se añadió el compuesto de ensayo en solución de dimetilsulfóxido al tampón y se mezcló con un agitador de placa durante 7,5 minutos. La concentración final de dimetilsulfóxido introducido en el ensayo fue del 0,25 %.

40 Se añadió glucocinasa a la mezcla de tampón para iniciar la reacción en presencia y ausencia del compuesto. La reacción se controló por absorbancia a 340 nm debido al agotamiento de NADH. La velocidad de reacción inicial se midió por la pendiente de un desarrollo en el tiempo lineal de 0-300 segundos. El porcentaje de activación máxima se calculó por la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de activación máxima} = (V_a/V_o - 1) \times 100;$$

en la que cada uno de V_a y V_o se define como la velocidad de reacción inicial en presencia y ausencia del compuesto ensayado, respectivamente.

Para determinar la CE_{50} (mitad de la concentración eficaz máxima) y % de activación máxima, los compuestos se diluyeron de forma seriada en dimetilsulfóxido 3 veces. Se midieron las actividades de glucocinasa como una función de concentraciones de compuesto. Los datos se ajustaron a la siguiente ecuación para obtener los valores de CE_{50} y el % de activación máx.

$$V_a/V_o = 1 + (\% \text{ de activación máx}/100) / (1 + CE_{50} / \text{concentración de compuesto})$$

Purificación de marcador His de glucocinasa de células beta

Condiciones de cultivo e inducción:

- 10 Se cultivaron células BL21(DE3) (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), que contenían vector pBCGK (His C o N) a 37 °C (en 2XYT) hasta que la DO_{600} estaba entre 0,6-1,0. Se indujo la expresión por adición de isopropiltiogalactósido a una concentración final de 0,1-0,2 mM a las células, que después se incubaron durante una noche a 23 °C. Al día siguiente, las células se recogieron por centrifugación a 5000 rpm durante 15 minutos a 4 °C. El sedimento celular se almacenó a -80 °C para purificación futura.

15 Purificación:

- Se usó una columna de Ni-NTA (Quigan, Germantown, MD) (15-50 ml) para la separación. Se prepararon dos tampones, 1) un tampón de lisis/equilibrado con níquel y lavado y 2) un tampón de elución con níquel. El tampón de lisis/equilibrado/lavado se preparó como tal: tampón HEPES 25 mM a pH 7,5, NaCl 250 mM, imidazol 20 mM y β -mercaptoetanol 14 mM como concentraciones finales. El tampón de elución se preparó como tal: HEPES 25 mM a pH 7,5, NaCl 250 mM, imidazol 400 mM y β -mercaptoetanol 14 mM como concentraciones finales. Los tampones se filtraron cada uno con un filtro de 0,22 μ m antes del uso. El sedimento celular (1 l de cultivo) se resuspendió en 300 ml del tampón de lisis/equilibrado. Después, las células se lisaron (3 veces) con un microfluidizador Microfluidics Modelo 110Y (Microfluidics Corporation, Newton, MA). El sedimento se centrifugó con una ultracentrífuga Beckman Coulter modelo LE-80K (Beckman Coulter, Fullerton, CA) a 40.000 rpm durante 45 minutos a 4 °C. El sobrenadante se transfirió a un matraz enfriado. Se guardó un volumen de 20 μ l para análisis en gel. Se usó un sistema de purificación Pharmacia AKTA (GMI, Inc., Ramsey, MN) para la separación. Las líneas principales se purgaron con tampón de lisis/equilibrado. La columna de Ni-NTA se equilibró con 200 ml de tampón de lisis/equilibrado a un caudal de 5 ml/minuto. El sobrenadante se cargó en la columna a 4 ml/minuto y se recogió el flujo continuo en un matraz. Las proteínas no unidas se lavaron con tampón de lisis/equilibrado a un caudal de 5 ml/minuto hasta que el ultravioleta alcanza el nivel basal. Después, la proteína se eluyó de la columna con el tampón de elución de imidazol por gradiente de imidazol de 20 mM a 400 mM sobre 320 ml. Después, de la columna se separó cualquier proteína adicional con 80 ml del tampón de elución. Las fracciones de elución eran cada una 8 ml, para un rendimiento total de 50 muestras. Las fracciones se analizaron por dodecil sulfato sódico poliacrilamida (SDS-PAGE) y las fracciones que contenían proteína de interés se combinaron y concentraron hasta 10 ml usando una celda de ultrafiltración con una membrana Millipore con límite de peso molecular de 10.000 (MWCO) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) con gas de nitrógeno 0,41 MPa (60 psi). La proteína se purificó adicionalmente por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) usando un detector de dispersión de luz evaporativo Sedex 75 (320 ml) (Amersham Pharmacia, Uppsala, Suecia). La SEC se equilibró con 450 ml de tampón de dimensionado que contenía HEPES 25 mM pH 7,0, NaCl 50 mM y ditiotreitol 5 mM. Después, la proteína concentrada se cargó en SEC y se realizó la elución con 400 ml de tampón de dimensionado durante una noche a 0,5 ml/minuto. Las fracciones de elución eran de 5 ml cada una. Las fracciones se analizaron por SDS-PAGE y se combinaron las fracciones que contenían proteína. La concentración se midió usando el Ensayo de Bradford/Patrón BSA. La proteína purificada se almacenó en pequeñas alícuotas a -80° C.

Los datos de CE_{50} (μ M) y de Activación Máxima (%) se resumen en la siguiente Tabla 1.

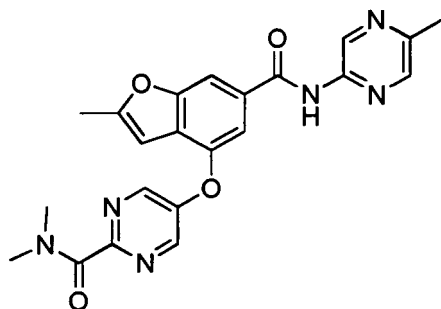
45

Tabla 1

Ejemplo de referencia Ejemplo N°	Nombre IUPAC	CE ₅₀ de glucocinasas	Activación máxima (%)
1	N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil-benzofuran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida	0,412 µM (n = 11)	60,8 %
2	N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)-carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida	0,555 µM (n = 7)	54,7 %
3	5-(6-((5-metoxipirazin-2-il)carbamoil)-2-metil-benzofuran-4-iloxi)-N,N-dimetilpirimidin-2-carboxamida	0,462 µM (n = 6)	69,5 %
4	N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)-carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida	0,629 µM (n = 1)	63,9 %
5	N-etil-N-metil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)-carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida	0,546 µM (n = 2)	57,6 %
6	N-etil-N-metil-5-(2-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida	0,382 µM (n = 3)	54,1 %
7	N-etil-N-metil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)-benzofuran-4-iloxi)pirazin-2-carboxamida	0,474 µM (n = 3)	63,4 %

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es N,N-dimetil-5-(2-metil-6-((5-metilpirazin-2-il)carbamoil)benzofuran-4-iloxi)pirimidin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura siguiente



- 5 3. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. La composición de la reivindicación 3 en la que dicho compuesto o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 10 5. La composición de la reivindicación 4 que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en un agente antiobesidad y un agente antidiabético.
6. La composición de la reivindicación 5 en la que dicho agente antiobesidad es seleccionado entre el grupo que consiste en dirlotapida, mitratapida, implitapida, R56918 (Nº CAS 403987), Nº CAS 913541-47-6, lorcaserina, cetilistat, PYY₃₋₃₆, naltrexona, oleoil-estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida, AOD-9604 (Nº CAS 221231-10-3) y sibutramina.
- 15 7. La composición de la reivindicación 5 en la que dicho agente antidiabético es seleccionado entre el grupo que consiste en metformina, acetohexamida, clorpropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida, tendamistat, trestatina, acarbosa, adiposina, camigliosa, emigliato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, salbostatina, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, exendina-3, exendina-4, trodusquemina, reservatrol, extracto de hirtiosal, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina.
- 20 8. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la obesidad o trastornos relacionados con la obesidad en animales.
- 25 9. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o retraso de la progresión o la aparición de diabetes de Tipo 2 y trastornos relacionados con la diabetes en animales.