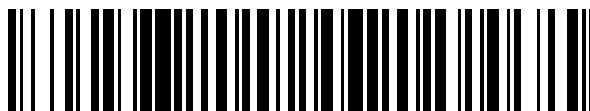


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 192**

51 Int. Cl.:

A61K 31/433	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	C07D 285/16	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	C07D 277/54	(2006.01)
C07D 277/48	(2006.01)		
C07D 277/52	(2006.01)		
C07D 213/75	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 277/56	(2006.01)		
C07D 417/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2003 E 03761446 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 1531815**

54 Título: **Activadores de la glucocinasa**

30 Prioridad:

27.06.2002 DK 200200999
03.07.2002 US 394144 P
25.02.2003 DK 200300286
05.03.2003 US 452228 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.01.2015

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)
Novo Allé
2880 Bagsværd, DK

72 Inventor/es:

POLISSETTI, DHARMA RAO;
KODRA, JÁNOS TIBOR;
LAU, JESPER;
BLOCH, PAW;
VALCARCE-LOPEZ, MARÍA CARMEN;
BLUME, NIELS;
GUZEL, MUSTAFA;
SANTHOSH, KALPATHY CHIDAMBARESWARAN;
MJALLI, ADNAN M. M.;
ANDREWS, ROBERT CARL;
SUBRAMANIAN, GOVINDAN;
ANKERSEN, MICHAEL;
VEDSOE, PER;
MURRAY, ANTHONY;
JEPPESEN, LONE y
LAU, JESPER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 526 192 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

Activadores de la glucocinasa

5 Campo de la invención

[0001] Esta invención se refiere a compuestos que son activadores de la glucocinasa (GK), que pueden ser útiles para el manejo, el tratamiento, el control o el tratamiento auxiliar de enfermedades, en las que el aumento de la actividad de la glucocinasa es beneficioso.

10

Antecedentes de la invención

[0002] La diabetes se caracteriza por un deterioro en el metabolismo de la glucosa que se manifiesta entre otras cosas por una glucemia elevada en los pacientes diabéticos. Los defectos subyacentes conducen a una clasificación de la diabetes en dos grupos principales: la diabetes de tipo 1, o diabetes mellitus que requiere insulina (IDDM), que aparece cuando los pacientes carecen de células β productoras de insulina en sus glándulas pancreáticas, y la diabetes de tipo 2, o diabetes mellitus que no requiere insulina (NIDDM), que se produce en pacientes con deterioro en la función de las células β además de una serie de otras anomalías.

[0003] Los pacientes con diabetes de tipo 1 se tratan corrientemente con insulina, en tanto la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 se tratan o bien con sulfonilureas que estimulan la función de las células β o bien con otros fármacos que aumenten la sensibilidad tisular de los pacientes hacia la insulina, o con insulina. Entre dichos fármacos aplicados para aumentar la sensibilidad tisular hacia la insulina la metformina es un ejemplo representativo.

25

[0004] Aun cuando las sulfonilureas son utilizadas ampliamente en el tratamiento de la NIDDM esta terapia no es, en la mayoría de los casos, satisfactoria: en un gran número de pacientes con NIDDM las sulfonilureas no son suficientes para normalizar la glucemia, y por lo tanto, los pacientes corren riesgo de sufrir las complicaciones de la diabetes. Asimismo, muchos pacientes pierden gradualmente la capacidad de responder al tratamiento con sulfonilureas y en consecuencia son forzados gradualmente al tratamiento con insulina. Este cambio de los pacientes de los hipoglucemiantes orales al tratamiento con insulina es atribuido generalmente en los pacientes con NIDDM al agotamiento de las células β .

30

[0005] En los sujetos normales así como en los diabéticos, el hígado produce glucosa para evitar la hipoglucemia. Esta producción de glucosa deriva de la liberación de glucosa desde los depósitos de glucógeno o de la gluconeogénesis que es la síntesis intracelular de novo de glucosa. En la diabetes de tipo 2, sin embargo, la regulación de la producción de glucosa hepática está mal controlada y aumenta, y puede duplicarse después de una noche de ayuno. Además, en esos pacientes existe una fuerte correlación entre las mayores concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas y la velocidad de producción de glucosa hepática. De manera similar, la producción de glucosa hepática aumentará en la diabetes de tipo 1, si la enfermedad no es controlada adecuadamente mediante tratamiento con insulina.

35

40

[0006] Dado que algunas formas existentes de tratamiento de la diabetes no resultan en un control suficiente de la glucemia y por lo tanto son insatisfactorias, existe una gran demanda de nuevos enfoques terapéuticos.

45

[0007] La aterosclerosis, una enfermedad de las arterias, es reconocida como la principal causa de muerte en Estados Unidos y Europa occidental. La secuencia patológica que conduce a aterosclerosis y cardiopatía oclusiva es bien conocida. La etapa más precoz en esta secuencia es la formación de "estrías grasas" en la aorta y las arterias carótidas, coronarias y cerebrales. Estas lesiones son de color amarillo debido a la presencia de depósitos de lípidos encontrados principalmente en las células del músculo liso y en macrófagos de la capa íntima de las arterias y la aorta. Además, se postula que la mayor parte del colesterol encontrado en las estrías grasas, da lugar, a su vez, al desarrollo de la "placa fibrosa" que consiste en células del músculo liso de la íntima acumuladas, cargadas con lípidos y rodeadas por lípido extracelular, colágeno, elastina y proteoglicanos. Las células más la matriz forman una cubierta fibrosa que cubre un depósito más profundo de desechos celulares y más lípido extracelular. El lípido es principalmente colesterol libre y esterificado. La placa fibrosa se forma lentamente y es probable que con el tiempo se torne calcificada y necrótica, evolucionando hacia la "lesión complicada" que explica la oclusión arterial y la tendencia a la trombosis mural y el espasmo muscular arterial que caracterizan a la aterosclerosis avanzada.

50

55

[0008] La evidencia epidemiológica ha establecido con firmeza a la hiperlipidemia como un factor de riesgo principal en la enfermedad cardiovascular (CVD) debida a aterosclerosis. En los últimos años, líderes de la profesión médica han puesto un énfasis renovado en reducir los niveles plasmáticos de colesterol y en particular de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), como un paso esencial en la prevención de la CVD. Se sabe que los límites superiores del intervalo "normal" son significativamente menores que lo que se consideraba antes. Como resultado, grandes segmentos de las poblaciones occidentales se han dado cuenta actualmente de que corren un riesgo

60

particularmente alto. Los factores de riesgo independientes incluyen intolerancia a la glucosa, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión y ser de sexo masculino. La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre los 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 general, y en los sujetos diabéticos en particular, es por consiguiente de una excepcional importancia médica.

[0009] La hipertensión (o presión arterial elevada) es una afección, que se produce en la población humana como un síntoma secundario de otros diversos trastornos como estenosis de la arteria renal, feocromocitoma o trastornos endocrinos. Sin embargo, también se encuentra hipertensión en muchos pacientes en los que el trastorno o el fármaco causante son desconocidos. Si bien dicha hipertensión “esencial” se asocia a menudo a trastornos como obesidad, diabetes e hipertrigliceridemia, no sea dilucidado aún la relación entre estos trastornos. Además, muchos pacientes presentan síntomas de hipertensión en ausencia total de otros signos de enfermedad o trastorno.

[0010] Se sabe que la hipertensión puede conducir directamente a insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular (hemorragia cerebral). Estas afecciones son capaces de causar la muerte a corto plazo de un paciente. La hipertensión también puede contribuir al padecimiento de aterosclerosis y coronariopatía. Estas afecciones debilitan gradualmente al paciente y pueden conducir a la muerte a largo plazo.

[0011] La causa exacta de la hipertensión esencial es desconocida, aunque se cree que una serie de factores contribuyen al inicio de la enfermedad. Entre dichos factores figuran el estrés, las emociones descontroladas, la liberación desregulada de hormonas (la renina, sistema angiotensina aldosterona), el exceso de sal y agua debida a un mal funcionamiento renal, el engrosamiento de las paredes y la hipertrofia de la vasculatura que producen la contracción de los vasos sanguíneos, y factores genéticos.

[0012] El tratamiento de la hipertensión esencial se ha abordado teniendo en mente los factores precedentes. Por lo tanto se ha desarrollado una amplia gama de betabloqueantes, vasoconstrictores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y análogos, que se comercializan como antihipertensivos. El tratamiento de la hipertensión que utiliza estos compuestos ha demostrado ser beneficioso en la prevención de las muertes a corto plazo como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y la hemorragia cerebral. No obstante, la aparición de aterosclerosis o cardiopatía debido a hipertensión durante un período de tiempo prolongado sigue siendo un problema. Esto implica que aunque se reduzca la presión arterial, la causa subyacente de la hipertensión esencial no está respondiendo a este tratamiento.

[0013] La hipertensión se ha asociado a concentraciones sanguíneas de insulina elevadas, una afección conocida como hiperinsulinemia. La insulina, una hormona peptídica cuyas principales acciones son promover el uso de la glucosa, la síntesis de proteínas y la formación y el almacenamiento de lípidos neutros, también tiene como función promover el crecimiento celular vascular y aumentar la retención de sodio renal, entre otras cosas. Estas últimas funciones se pueden llevar a cabo sin afectar las concentraciones de glucosa y son causas conocidas de hipertensión. El crecimiento de la vasculatura periférica, por ejemplo, puede causar constricción de los capilares periféricos, mientras la retención de sodio aumenta el volumen sanguíneo. Por lo tanto, la reducción de las concentraciones de insulina en los hiperinsulinémicos puede evitar el crecimiento vascular anómalo y la retención de sodio renal, causados por las concentraciones de insulina elevadas, y de esta manera aliviar la hipertensión.

[0014] La hipertrofia cardíaca es un factor de riesgo significativo en la muerte súbita, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva. Estos fenómenos cardíacos se deben, al menos en parte, a una mayor propensión a sufrir una lesión miocárdica luego de isquemia y reperfusión, que se puede producir en pacientes no hospitalizados así como en ámbitos perioperatorios. Existe una necesidad médica insatisfecha de prevenir o minimizar los fenómenos miocárdicos perioperatorios adversos, particularmente el infarto de miocardio perioperatorio. Tanto la cirugía cardíaca como no cardíaca se asocian a riesgo importante de infarto de miocardio o muerte. Se considera que alrededor de 7 millones de pacientes que se van a someter a cirugía no cardíaca corren riesgo, con incidencias de muerte perioperatoria y complicaciones cardíacas serias tan altas como 20 a 25% en algunos casos. Además, de los 400 000 pacientes que se someten anualmente a cirugía de revascularización coronaria (bypass coronario), se estima que en un 5% se produce un infarto de miocardio perioperatorio y la muerte en 1 a 2%. En la actualidad no existe una farmacoterapia en esta área que reduzca el daño al tejido cardíaco debido a la isquemia miocárdica perioperatoria o aumente la resistencia cardíaca a episodios isquémicos. Se prevé que una terapia de ese tipo salvaguardaría la vida y reduciría las hospitalizaciones, mejoraría la calidad de vida y reduciría los costos globales de atención sanitaria de los pacientes con alto riesgo.

[0015] La obesidad es un factor de riesgo muy conocido de sufrir muchas enfermedades muy comunes como aterosclerosis, hipertensión y diabetes. La incidencia de personas obesas y en consecuencia también de estas enfermedades está aumentando en todo el mundo industrializado. Excepto por el ejercicio, la dieta y la restricción de alimentos no existe en la actualidad un tratamiento farmacológico para reducir el peso corporal de manera eficaz y aceptable. Sin embargo, debido a su efecto indirecto pero importante como factor de riesgo en enfermedades comunes y mortales será importante encontrar un tratamiento para la obesidad y/o medios para regular el apetito.

[0016] El término obesidad implica un exceso de tejido adiposo. En este contexto la obesidad es considerada más bien como cualquier grado de exceso de adiposidad que implique un riesgo para la salud. La separación entre individuos normales y obesos sólo puede ser aproximada, pero el riesgo para la salud impartido por la obesidad es probablemente un continuo que aumenta con la adiposidad. El estudio Framingham demostró que un 20% de exceso respecto al peso considerado deseable imparte claramente un riesgo para la salud (Mann GV N.Engl.J.Med 291:226, 1974). En Estados Unidos un grupo de consenso de los National Institutes of Health sobre obesidad acordó que un 20% de aumento en el peso relativo o el índice de masa corporal (IMC = peso corporal en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros) por encima del percentil 85 para adultos jóvenes constituye un riesgo para la salud. Aplicando ese criterio, 20 a 30% de los hombres adultos y 30 a 40% de las mujeres adultas en los Estados Unidos son obesos. (NIH, Ann Intern Med 103:147, 1985).

[0017] Incluso la obesidad leve aumenta el riesgo de muerte prematura, diabetes, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad de la vesícula y ciertos tipos de cáncer. En el mundo occidental industrializado la prevalencia de obesidad ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Debido a la alta prevalencia de obesidad y a sus consecuencias sobre la salud, su prevención y tratamiento debería ser una alta prioridad de la salud pública.

[0018] Cuando la ingesta energética excede el gasto, las calorías en exceso se almacenan en el tejido adiposo, y si este balance positivo neto se prolonga, se produce obesidad, es decir hay dos componentes para equilibrar el peso, y una anomalía en cualquiera de los lados (ingesta o gasto) puede conducir a obesidad.

[0019] La regulación del comportamiento alimentario no se comprende totalmente. En cierta medida el apetito es controlado por áreas discretas del hipotálamo: un centro de alimentación en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y un centro de saciedad en el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH). La corteza cerebral recibe señales positivas desde el centro de alimentación que estimula la ingestión, y el centro de saciedad modula este proceso enviando impulsos inhibitorios al centro de alimentación. Varios procesos reguladores pueden actuar sobre estos centros hipotalámicos. El centro de saciedad puede ser activado por aumentos en la concentración de glucosa plasmática y/o de insulina que siguen a la ingesta de una comida. La distensión gástrica inducida por una comida es otro posible factor inhibitorio. Además los centros hipotalámicos son sensibles a las catecolaminas, y la estimulación beta-adrenérgica inhibe el comportamiento alimentario. Finalmente, la corteza cerebral controla el comportamiento alimentario, y los impulsos desde el centro de alimentación a la corteza cerebral son sólo un aporte. Factores psicológicos, sociales y genéticos también actúan sobre la ingesta de alimentos.

[0020] En la actualidad se dispone de diversas técnicas para efectuar la pérdida de peso inicial. Desafortunadamente, la pérdida de peso inicial no es un objetivo terapéutico óptimo. Más bien, el problema es que la mayoría de los pacientes obesos vuelven a aumentar de peso con el paso del tiempo. Una manera eficaz para establecer y/o mantener la pérdida de peso es el principal desafío en el tratamiento actual de la obesidad.

[0021] WO 00/58293, WO 01/44216, WO/0183465, WO/0183478, WO/0185706, WO 01/85707; WO 02/46173 y WO02/08209, para Hoffman-La Roche, dan a conocer compuestos como activadores de la glucocinasa.

Resumen de la invención

[0022] Esta invención proporciona derivados amida de fórmula general (I), como los descritos a continuación, como activadores de la glucocinasa. Los compuestos de la presente invención son útiles como activadores de la glucocinasa y por lo tanto son útiles en el manejo, el tratamiento, el control y el tratamiento auxiliar de enfermedades en las que un aumento de la actividad de la glucocinasa es beneficioso. Tales enfermedades incluyen diabetes de tipo I y diabetes de tipo II. La presente invención proporciona compuestos como los descritos antes, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, su uso para aumentar la actividad de la glucocinasa, su uso en la preparación de un medicamento para tratar dichas enfermedades y afecciones, y compuestos o preparaciones farmacéuticas de la presente invención para tratar enfermedades y afecciones así como compuestos para utilizar en métodos destinados a tratar dichas enfermedades y afecciones, los cuales comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto según la presente invención.

[0023] La presente invención también proporciona activadores de la glucocinasa, por ejemplo de fórmula general (I), que son activadores de la glucocinasa sensibles a la glucosa, es decir activadores de la glucocinasa cuya actividad disminuye al aumentar las concentraciones de glucosa.

[0024] La presente invención también proporciona activadores de la glucocinasa, por ejemplo de fórmula general (I), que son activadores de la glucocinasa específicos del hígado, es decir, activadores de la glucocinasa que aumentan la utilización de glucosa en el hígado (es decir aumentan el depósito de glucógeno) sin inducir ningún aumento en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.

[0025] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el

tratamiento de trastornos metabólicos.

[0026] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para reducir la glucemia.

5 [0027] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para prevenir la hiperglucemia.

10 [0028] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa (IGT).

[0029] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento del síndrome X.

15 [0030] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa en ayunas (IFG).

[0031] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

20 [0032] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento de la diabetes de tipo 1.

25 [0033] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para retrasar la evolución de la intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2.

[0034] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para retrasar la evolución de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina.

30 [0035] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento de la dislipidemia o la hiperlipidemia.

[0036] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento de la hipertensión.

35 [0037] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento de la obesidad.

[0038] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para reducir la ingesta de alimentos.

40 [0039] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para regular el apetito.

45 [0040] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para regular el comportamiento alimentario.

[0041] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para aumentar la secreción de enteroincretinas, como GLP-1.

50 [0042] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento auxiliar de la diabetes de tipo 1 a fin de evitar el inicio de las complicaciones de la diabetes.

55 [0043] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para aumentar la cantidad y/o el tamaño de células beta en un sujeto mamífero.

[0044] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento de la degeneración de células beta, en particular la apoptosis de células beta.

60 [0045] Se describe el uso de un compuesto o una preparación farmacéutica según la presente invención para el tratamiento de la dispepsia funcional, en particular el síndrome del intestino irritable.

[0046] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos metabólicos.

- [0047] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado a reducir la glucemia.
- 5 [0048] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la hiperglucemia.
- [0049] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la intolerancia a la glucosa (IGT).
- 10 [0050] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del síndrome X.
- [0051] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la intolerancia a la glucosa en ayunas (IFG).
- 15 [0052] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes de tipo 2.
- [0053] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes de tipo 1.
- 20 [0054] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento para retrasar la evolución de la intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2.
- 25 [0055] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento para retrasar la evolución de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina.
- [0056] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dislipidemia.
- 30 [0057] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la hiperlipidemia.
- 35 [0058] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión.
- [0059] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado a reducir la ingesta de alimentos.
- 40 [0060] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado a regular el apetito.
- [0061] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la obesidad.
- 45 [0062] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado a regular el comportamiento alimentario.
- 50 [0063] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento para aumentar la secreción de enteroincretinas, como GPL-1.
- [0064] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento auxiliar de la diabetes de tipo 1 a fin de evitar el inicio de las complicaciones de la diabetes.
- 55 [0065] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado a aumentar la cantidad y/o el tamaño de las células beta en un sujeto mamífero.
- 60 [0066] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la degeneración de células beta, en particular la apoptosis de células beta.

[0067] La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dispepsia funcional, en particular el síndrome del intestino irritable.

5 [0068] La presente invención proporciona un método para prevenir la hipoglucemia que comprende administrar un activador de la glucocinasa específico del hígado.

[0069] La presente invención proporciona el uso de un activador de la glucocinasa específico del hígado para la preparación de un medicamento destinado a prevenir la hipoglucemia.

10

[0070] Otras realizaciones y aspectos se definen a continuación y en las reivindicaciones adjuntas.

Definiciones

15 [0071] En las fórmulas estructurales provistas aquí y a lo largo de toda la presente memoria, los términos siguientes tienen el significado indicado:

[0072] La expresión "opcionalmente sustituido" según se usa en este documento significa que el grupo en cuestión está sustituido, o no, con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando el grupo en cuestión está sustituido con más de un sustituyente el sustituyente puede ser el mismo o diferente.

20

[0073] El término "adyacente" según se usa en este documento se refiere a las posiciones relativas de dos átomos o variables, estos dos átomos o variables que comparten un enlace o una variable que precede o sucede a la otra en una especificación variable. A modo de ejemplo, "átomo A adyacente al átomo B" significa que los dos átomos A y B comparten un enlace.

25

[0074] Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor, cloro, bromo o yodo.

[0075] El término "perhalometilo" significa trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo o triyodometilo.

30

[0076] El uso de prefijos de esta estructura: C_{x-y}-alquilo, C_{x-y}-alquenido, C_{x-y}-alquinilo, C_{x-y}-cicloalquilo o C_{x-y}-cicloalquil-C_{x-y}-alquenido designa radicales del tipo designado que tienen entre x e y átomos de carbono.

[0077] El término "alquilo" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena saturada lineal o ramificada que tienen entre uno y diez átomos de carbono, por ejemplo C₁₋₈-alquilo o C₁₋₆-alquilo. Los grupos C₁₋₈-alquilo y los grupos C₁₋₆-alquilo típicos incluyen, pero no exclusivamente, por ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 4-metilpentilo, neopentilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo y análogos. El término "C₁₋₈-alquilo" según se usa en este documento también incluye C₃₋₈-alquilos secundarios y C₄₋₈-alquilos terciarios. El término "C₁₋₆-alquilo" según se usa en este documento también incluye C₃₋₆-alquilos secundarios y C₄₋₆-alquilos terciarios.

35

40

[0078] El término "alquilenilo" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a radicales hidrocarburo divalentes de cadena saturada lineal o ramificada que tienen entre uno y diez átomos de carbono, por ejemplo C₁₋₈-alquilenilo o C₁₋₆-alquilenilo. Los ejemplos de "alquilenilo" según se usa en este documento incluyen, pero no exclusivamente, metileno, etileno y análogos.

45

[0079] El término "alquenido" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que tienen entre dos y diez átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo C₂₋₈-alquenido o C₂₋₆-alquenido. Los grupos C₂₋₈-alquenido y los grupos C₂₋₆-alquenido típicos incluyen, pero no exclusivamente, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, iso-propenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2,4-hexadienilo, 5-hexenilo y análogos.

50

[0080] El término "alquilenilo" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a radicales hidrocarburo divalentes de cadena lineal o ramificada que tienen entre dos y diez átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo C₂₋₈-alquilenilo o C₂₋₆-alquilenilo. Los grupos C₂₋₈-alquilenilo y los grupos C₂₋₆-alquilenilo típicos incluyen, pero no exclusivamente, eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo y análogos.

55

60

[0081] El término "alquinilo" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que tienen entre dos y diez átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, por ejemplo C₂₋₈-alquinilo o C₂₋₆-alquinilo. Los grupos C₂₋₈-alquinilo y los grupos C₂₋₆-alquinilo típicos incluyen, pero no exclusivamente, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-

pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 5-hexinilo, 2,4-hexadienilo y análogos.

5 [0082] El término "alquinileno" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a radicales hidrocarburo divalentes de cadena lineal o ramificada que tienen entre dos y diez átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, por ejemplo C₂₋₈-alquinileno o C₂₋₆-alquinileno. Los grupos C₂₋₈-alquinileno y los grupos C₂₋₆-alquinileno típicos incluyen, pero no exclusivamente, etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo y análogos.

10 [0083] El término "cicloalquilo" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente no aromático que tiene de tres a doce átomos de carbono, y opcionalmente uno o más grados de insaturación, por ejemplo C₃₋₈-cicloalquilo. Un anillo de este tipo puede estar opcionalmente fusionado a uno o más anillos benceno o uno o más de otros anillos cicloalquilo. Los grupos C₃₋₈-cicloalquilo típicos incluyen, pero no exclusivamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo y análogos.

15 [0084] El término "cicloalquileno" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo divalente carbocíclico no aromático que tiene de tres a doce átomos de carbono y que posee opcionalmente uno o más grados de insaturación, por ejemplo C₃₋₈-cicloalquileno. Un anillo de este tipo puede estar opcionalmente fusionado a uno o más anillos benceno o uno o más de otros anillos cicloalquilo. Los grupos C₃₋₈-cicloalquileno típicos incluyen, pero no exclusivamente, ciclopropil-1,1-diilo, ciclopropil-1,2-diilo, ciclobutil-1,2-diilo, ciclopentil-1,3-diilo, ciclohexil-1,4-diilo, cicloheptil-1,4-diilo o ciclooctil-1,5-diilo y análogos.

20 [0085] El término "heterocíclico" o el término "heterociclilo" según se usan en este documento, solos o en combinación, se refieren a anillos heterocíclicos de tres a doce miembros que tienen uno o más grados de insaturación y contienen una o más sustituciones heteroatómicas elegidas entre S, SO, SO₂, O o N, por ejemplo C₃₋₈-heterociclilo. Un anillo de este tipo puede estar opcionalmente fusionado a uno o más de otros anillos "heterocíclicos" o anillos cicloalquilo. Los grupos C₃₋₈-heterociclilo típicos incluyen, pero no exclusivamente, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidona, morfolina, piperazina y análogos.

25 [0086] El término "heterociclileno" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo heterocíclico birradical de tres a doce miembros que tiene opcionalmente uno o más grados de insaturación y que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre S, SO, SO₂, O o N. Un anillo de este tipo puede estar opcionalmente fusionado a uno o más anillos benceno o uno o más de otros anillos "heterocíclicos" o anillos cicloalquilo. Los ejemplos de "heterociclileno" incluyen, pero no exclusivamente, tetrahidrofuran-2,5-diilo, morfolina-2,3-diilo, piran-2,4-diilo, 1,4-dioxano-2,3-diilo, 1,3-dioxano-2,4-diilo, piperidina-2,4-diilo, piperidina-1,4-diilo, pirrolidina-1,3-diilo, morfolina-2,4-diilo, piperazina-1,4-diilo y análogos.

30 [0087] El término "alcoxi" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere al radical monovalente R^aO-, en el que R^a es alquilo según se definió antes, por ejemplo C₁₋₈-alquilo que da C₁₋₈-alcoxi. Los grupos C₁₋₈-alcoxi típicos incluyen, pero no exclusivamente, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi y análogos.

35 [0088] El término "alquiltio" según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical monovalente lineal o ramificado que contiene un grupo alquilo según se definió antes unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene su enlace de valencia libre del átomo de azufre, por ejemplo C₁₋₈-alquiltio. Los grupos C₁₋₈-alquiltio típicos incluyen, pero no exclusivamente, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio y análogos

40 [0089] El término "alcoxicarbonilo" según se usa en este documento se refiere al radical monovalente R^aOC(O)-, en el que R^a es alquilo según se describió antes, por ejemplo C₁₋₈-alcoxicarbonilo. Los grupos C₁₋₈-alcoxicarbonilo típicos incluyen, pero no exclusivamente, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, 3-metilbutoxicarbonilo, n-hexoxicarbonilo y análogos.

45 [0090] El término "carbamoilo" según se usa en este documento se refiere a NH₂C(O)-.

50 [0091] El término "arilo" según se usa en este documento se refiere a un radical anillo aromático carbocíclico o a un radical sistema de anillo aromático. Arilo también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos.

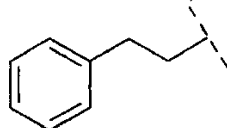
55 [0092] El término "heteroarilo", según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un radical anillo aromático con por ejemplo 5 a 7 átomos miembros, o a un radical sistema de anillo aromático con por ejemplo entre 7 y 18 átomos miembros, que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, donde los N-óxidos y monóxidos de azufre y dióxidos de azufre son sustituciones heteroaromáticas permisibles; como por ej. furanilo, tienilo, tiopentilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo y análogos. Heteroarilo también pretende incluir los

derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas heterocíclicos enumerados a continuación.

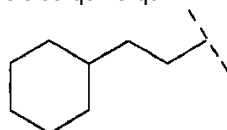
[0093] Los ejemplos de "arilo" y "heteroarilo" incluyen, pero no exclusivamente, fenilo, bifenilo, indeno, fluoreno, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofeno (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, quinazolina, fluorenilo, xantenilo, isoindanilo, bencidrido, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), pirazolilo (1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isooxazolilo (isooxazo-3-ilo, isooxazo-4-ilo, isooxazo-5-ilo), isotiazolilo (isotiazio-3-ilo, isotiazio-4-ilo, isotiazio-5-ilo) tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo)), benzo[b]tiofenilo (benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo, benzo[b]tiofen-5-ilo, benzo[b]tiofen-6-ilo, benzo[b]tiofen-7-ilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo (2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-4-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-7-ilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (2-benzoxazolilo, 3-benzoxazolilo, 4-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, 6-benzoxazolilo, 7-benzoxazolilo), benzotiazolilo (2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepine-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepine-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-ilo), benzo[1,3]dioxol (2-benzo[1,3]dioxol, 4-benzo[1,3]dioxol, 5-benzo[1,3]dioxol, 6-benzo[1,3]dioxol, 7-benzo[1,3]dioxol), purinilo y tetrazolilo (5-tetrazolilo, N-tetrazolilo).

[0094] La presente invención también se refiere a análogos parcial o totalmente saturados de los sistemas de anillo mencionados antes.

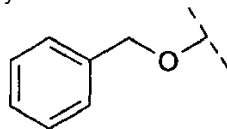
[0095] Cuando dos de dichos términos se usan en combinación, como en aril-alquil-, heteroaril-alquil-, cicloalquil-C₁₋₆-alquil- y análogos, se debe entender que el primer radical mencionado es un sustituyente del radical mencionado en último término, donde el punto de sustitución está en el último de los radicales, por ejemplo aril- alquil-:



cicloalquil-alquil-:



y aril-alcoxi-:

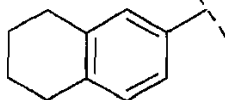


[0096] El término "arileno", según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un birradical anillo aromático carbocíclico o un birradical sistema de anillo aromático. Los ejemplos de "arileno" incluyen, pero no exclusivamente, benceno-1,4-diilo, naftaleno-1,8-diilo y análogos. El término "arileno" solo o en combinación también incluye otros radicales divalentes de los radicales monovalentes mencionados en la definición de arilo.

[0097] El término "heteroarileno", según se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un birradical anillo aromático de cinco a siete miembros, o a un birradical sistema de anillo aromático, que contiene uno o más

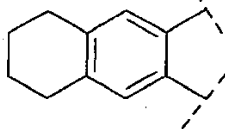
5 heteroátomos elegidos entre heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que los N-óxidos y monóxidos de azufre y dióxidos de azufre son sustituciones heteroaromáticas permisibles. Los ejemplos de "heteroarileno" utilizados en este documento son furan-2,5-diilo, tiofeno-2,4-diilo, 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo, 1,3,4-tiadiazol-2,5-diilo, 1,3-tiazol-2,4-diilo, 1,3-tiazol-2,5-diilo, piridina-2,4-diilo, piridina-2,3-diilo, piridina-2,5-diilo, pirimidina-2,4-diilo, quinolina-2,3-diilo y análogos. El término "heteroarileno" solo o en combinación también incluye otros radicales divalentes de los radicales monovalentes mencionados en la definición de heteroarilo.

10 [0098] Según se usa en este documento, la expresión "cicloalquilarilo fusionado" se refiere a un grupo cicloalquilo fusionado a un grupo arilo, donde los dos tienen dos átomos en común, y donde el grupo arilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "cicloalquilarilo fusionado" utilizados en este documento incluyen 5-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo,



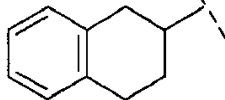
y similares.

15 [0099] Según se usa en este documento, la expresión "cicloalquilarileno fusionado" se refiere a un cicloalquilarilo fusionado, donde el grupo arilo es divalente. Los ejemplos incluyen



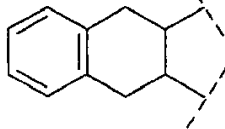
y similares.

20 [0100] Según se usa en este documento, la expresión "arilcicloalquilo fusionado" se refiere a un grupo arilo fusionado a un grupo cicloalquilo, donde los dos tienen dos átomos en común, y donde el grupo cicloalquilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "arilcicloalquilo fusionado" utilizados en este documento incluyen 1-indanilo, 2-indanilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo),



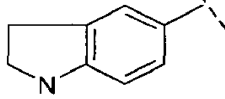
25 y similares.

[0101] Según se usa en este documento, la expresión "arilcicloalquileno fusionado" se refiere a un arilcicloalquilo fusionado, donde el grupo cicloalquilo es divalente. Los ejemplos incluyen



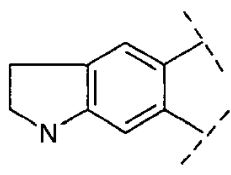
30 y similares.

35 [0102] Según se usa en este documento, la expresión "heterociclilarilo fusionado" se refiere a un grupo heterociclilo fusionado a un grupo arilo, donde los dos tienen dos átomos en común, y donde el grupo arilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "heterociclilarilo fusionado" utilizados en este documento incluyen 3,4-metilenodioxi-1-fenilo,



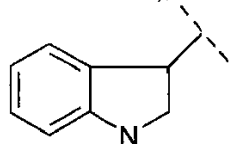
y similares.

40 [0103] Según se usa en este documento, la expresión "heterociclilarileno fusionado" se refiere a un heterociclilarilo fusionado, donde el grupo arilo es divalente. Los ejemplos incluyen



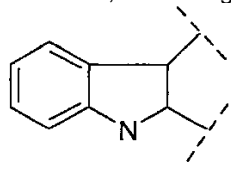
y similares.

5 [0104] Según se usa en este documento, la expresión "arilheterociclilo fusionado" se refiere a un grupo arilo fusionado a un grupo heteroarilo, donde los dos tienen dos átomos en común, y donde el grupo heterociclilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "arilheterociclilo fusionado" utilizados en este documento incluyen 2-(1,3-benzodioxolilo),



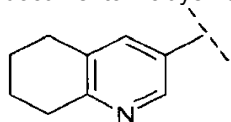
y similares.

10 [0105] Según se usa en este documento, la expresión "arilheterociclileno fusionado" se refiere a un arilheterociclilo fusionado, donde el grupo heterociclilo es divalente. Los ejemplos incluyen

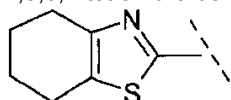


y similares.

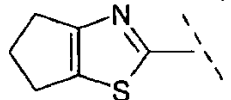
15 [0106] Según se usa en este documento, la expresión "cicloalquilheteroarilo fusionado" se refiere a un grupo cicloalquilo fusionado a un grupo heteroarilo, donde los dos tienen dos átomos en común, y donde el grupo heteroarilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "cicloalquilheteroarilo fusionado" utilizados en este documento incluyen 5-aza-6-indanilo,



20 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilo,

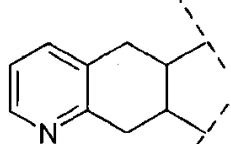


5,6-dihidro-4-H-ciclopentatiazol-2-ilo,



25 y similares.

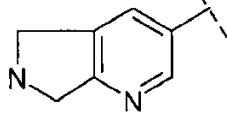
[0107] Según se usa en este documento, la expresión "heteroarilcicloalquileno fusionado" se refiere a un heteroarilcicloalquilo fusionado, donde el grupo cicloalquilo es divalente. Los ejemplos incluyen



30 y similares.

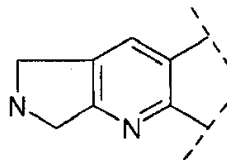
[0108] Según se usa en este documento, la expresión "heterocicliheteroarilo fusionado" se refiere a un grupo heterociclilo fusionado a un grupo heteroarilo, donde los dos tienen dos átomos en común, y donde el grupo heteroarilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "heterocicliheteroarilo fusionado" utilizados en este

documento incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-beta-carbolin-8-ilo,



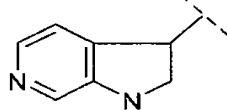
y similares.

- 5 [0109] Según se usa en este documento, la expresión "heterociclilheteroarileno fusionado" se refiere a un heterociclilheteroarilo fusionado, donde el grupo heteroarilo es divalente. Los ejemplos incluyen



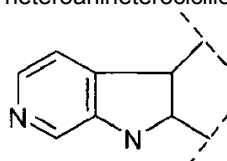
y similares.

- 10 [0110] Según se usa en este documento, la expresión "heteroarilheterociclilo fusionado" se refiere a un grupo heteroarilo fusionado a un grupo heterociclilo, donde los dos tienen dos átomos en común, y donde el grupo heterociclilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "heteroarilheterociclilo fusionado" utilizados en este documento incluyen 5-aza-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo,



15 y similares.

[0111] Según se usa en este documento, la expresión "heteroarilheterociclileno fusionado" se refiere a un heteroarilheterociclilo fusionado, donde el grupo heterociclilo es divalente. Los ejemplos incluyen



20 y similares.

[0112] El término "alquilsulfanilo", según se usa en este documento, se refiere al grupo R^aS- , en el cual R^a es alquilo según se describió antes.

25 [0113] El término "alquilsulfenilo", según se usa en este documento, se refiere al grupo $R^aS(O)-$, en el cual R^a es alquilo según se describió antes.

[0114] El término "alquilsulfonilo", según se usa en este documento, se refiere al grupo R^aSO_2- , en el cual R^a es alquilo según se describió antes.

30 [0115] El término "acilo", según se usa en este documento, se refiere al grupo $R^aC(O)-$, en el cual R^a es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo según se describieron antes.

35 [0116] El término "arilo", según se usa en este documento, se refiere al grupo $R^aC(O)-$, en el cual R^a es arilo según se describió antes.

[0117] El término "heteroarilo", según se usa en este documento, se refiere al grupo $R^aC(O)-$, en el cual R^a es heteroarilo según se describió antes.

40 [0118] El término "ariloxicarbonilo", según se usa en este documento, se refiere al grupo $R^a-O-C(O)-$, en el cual R^a es arilo según se describió antes.

[0119] El término "aciloxi", según se usa en este documento, se refiere al grupo $R^aC(O)O-$, en el cual R^a es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo según se describieron antes.

45 [0120] El término "ariloxi", según se usa en este documento, se refiere al grupo R^a-O- , en el cual R^a es arilo según se

describió antes.

[0121] El término "ariloxi", según se usa en este documento, se refiere al grupo $R^aC(O)O-$, en el cual R^a es arilo según se describió antes.

5 [0122] El término "heteroariloxi", según se usa en este documento, se refiere al grupo $R^aC(O)O-$, en el cual R^a es heteroarilo según se describió antes.

10 [0123] Cada vez que aparecen los términos "alquilo", "cicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" o análogos o las raíces de sus prefijos aparecen en el nombre de un sustituyente (por ej. arilalcoxiariloxi) se deben interpretar como que incluyen las limitaciones establecidas para "alquilo" y "arilo" precedentemente.

[0124] Según se usa en este documento, el término "oxo" se refiere al sustituyente =O.

15 [0125] Según se usa en este documento, el término "mercapto" se refiere al sustituyente -SH.

[0126] Según se usa en este documento, el término "carboxi" se refiere al sustituyente -COOH.

20 [0127] Según se usa en este documento, el término "ciano" se refiere al sustituyente -CN.

[0128] Según se usa en este documento, el término "aminosulfonilo" se refiere al sustituyente $-SO_2NH_2$.

[0129] Según se usa en este documento, el término "sulfanilo" se refiere al sustituyente -S-.

25 [0130] Según se usa en este documento, el término "sulfenilo" se refiere al sustituyente -S(O)-.

[0131] Según se usa en este documento, el término "sulfonilo" se refiere al sustituyente -S(O)₂-.

30 [0132] Según se usa en este documento, la expresión "enlace directo", cuando es parte de una especificación estructural variable, se refiere a la unión directa de los sustituyentes que flanquean (precedente y siguiente) la variable tomada como un "enlace directo".

35 [0133] El término "inferior", según se usa en este documento, se refiere a un grupo que tiene entre uno y seis átomos de carbono, que puede ser indicado con el prefijo C_{x-6}-. El alquilo inferior puede por tanto ser indicado como C₁₋₆-alquilo, mientras el alquilen inferior puede ser indicado como C₂₋₆-alquilen.

[0134] Un radical como C_{x-y}-cicloalquil-C_{a-b}-alqueno designará que el punto de unión de los radicales está en parte del radical mencionado en último término.

40 [0135] Según se usa en este documento, el término "opcionalmente" significa que el caso o los casos descritos subsiguientemente pueden o no ocurrir, e incluye tanto los casos que ocurren como los que no ocurren.

45 [0136] Según se usa en este documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o los sustituyentes nombrados, estando permitidos múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario.

50 [0137] Según se usa en este documento, los términos "contiene(n)" o "que contiene(n)" se pueden referir a sustituciones en línea en cualquier posición a lo largo de los sustituyentes alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo definidos antes con uno o más de cualquiera de O, S, SO, SO₂, N o N-alquilo incluidos, por ejemplo, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-NH-CH₃, etc.

[0138] Alguno de los términos definidos antes puede aparecer más de una vez en la fórmula estructural, y en cada una de dichas apariciones cada término debe ser definido independientemente del otro.

55 [0139] Según se usa en este documento, el término "solvato" es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I)) y un solvente. Dichos solventes para los propósitos de la presente invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los solventes pueden ser, a modo de ejemplo, agua, etanol o ácido acético.

60 [0140] Según se usa en este documento, la expresión "éster biohidrolizable" es un éster de una sustancia farmacológica (en esta invención, un compuesto de fórmula (I)) el cual a) o no interfiere con la actividad biológica de la sustancia original pero le confiere a esa sustancia propiedades ventajosas *in vivo* como la duración de la acción, el inicio de la acción y similares, o b) es biológicamente inactivo pero es convertido fácilmente *in vivo* por el sujeto en el principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, el éster biohidrolizable se absorbe por vía oral desde el intestino y es transformado en (I) en el plasma. Se conocen muchos ejemplos de dichos ésteres que

incluyen a modo de ejemplo ésteres de alquilo inferior (por ej., C₁₋₄), ésteres de aciloxialquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxialquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquil acilamino alquilo, y ésteres de colina.

5 [0141] Según se usa en este documento, la expresión "amida biohidrolizable" es una amida de una sustancia farmacológica (en esta invención, un compuesto de fórmula (I)) la cual a) o no interfiere con la actividad biológica de la sustancia original pero le confiere a esa sustancia propiedades ventajosas *in vivo* como la duración de la acción, el inicio de la acción y similares, o b) es biológicamente inactiva pero es convertida fácilmente *in vivo* por el sujeto en el principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, la amida biohidrolizable se absorbe por vía oral desde el intestino y es transformada en (I) en el plasma. Se conocen muchos ejemplos de dichas amidas que
10 incluyen a modo de ejemplo alquil inferior amidas, α-aminoácido amidas, alcoxiacil amidas y alquiaminoalquilcarbonil amidas.

15 [0142] La expresión "cantidad farmacológicamente eficaz" significa la cantidad de un fármaco o una sustancia farmacéutica que produce la respuesta biológica o médica de un tejido, un animal o un ser humano que está siendo buscada por un investigador o un clínico. Esta cantidad puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa esa cantidad de un fármaco o una sustancia farmacéutica que produce la respuesta terapéutica de un animal o un ser humano que se está buscando.

20 [0143] Los términos "tratamiento" y "tratar" según se usan en este documento significan el manejo y la atención de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, un trastorno o una afección. Los términos pretenden incluir todo el espectro de tratamientos para un determinado trastorno del cual sufre un paciente, como el retraso del avance de la enfermedad, el trastorno o la afección, el alivio o la mitigación de los síntomas y las complicaciones, la prevención de la enfermedad y/o la cura o eliminación de la enfermedad, el trastorno o la afección. El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

25 La expresión "insulina humana" según se usa en este documento se refiere a la insulina producida naturalmente o a la insulina producida por recombinación. La insulina humana recombinada se puede producir en cualquier célula huésped adecuada, por ejemplo las células huésped pueden ser células bacterianas, fúngicas (incluidas levaduras), de insectos, de animales o de plantas.

30 [0144] La expresión "derivado de la insulina" según se usa en este documento (y expresiones relacionadas) se refiere a la insulina humana o un análogo de ésta en la que al menos un sustituyente orgánico está unido a uno o más de los aminoácidos.

35 [0145] Por "análogo de la insulina humana" según se usa en este documento (y expresiones relacionadas) se quiere dar a entender insulina humana en la que uno o más aminoácidos han sido eliminados y/o reemplazados por otros aminoácidos, incluidos los aminoácidos no codificables, o insulina humana que contiene aminoácidos adicionales, es decir más de 51 aminoácidos, de modo que el análogo resultante posea actividad de insulina.

40 Descripción detallada de la invención

[0146] La glucocinasa (GK) desempeña una función esencial en la homeostasis de la glucosa. La GK cataliza la fosforilación de la glucosa, y es la reacción limitante de la velocidad para la glucólisis en los hepatocitos y las células β pancreáticas. En el hígado la GK determina las velocidades tanto de la captación de glucosa como de la síntesis de glucógeno, y también se cree que es esencial para la regulación de varios genes sensibles a la glucosa (Girard, J. et al., Annu Rev Nutr 17, 325-352 (1997)). En las células β, la GK determina el uso de glucosa y por lo tanto es necesaria para la secreción de insulina estimulada por glucosa. La GK también se expresa en una población de neuronas en el hipotálamo donde podría estar involucrada en el comportamiento alimentario, y en los intestinos donde podría contribuir a la secreción de enteroincretinas.

50 [0147] La GK tiene dos características distintivas principales: su expresión, que está limitada a los tejidos que requieren medir la glucosa (principalmente el hígado y las células β pancreáticas), y su S_{0.5} para la glucosa, que es mucho mayor (8-12 mM) que la de otros miembros de la familia de las hexocinasas. Debido a estas características cinéticas, los cambios en la concentración de glucosa sérica son igualados por cambios en el metabolismo de la glucosa en el hígado el cual a su vez regula el equilibrio entre la producción de glucosa hepática y el consumo de
55 glucosa.

[0148] Los activadores de la glucocinasa pueden por lo tanto ser útiles para tratar enfermedades en las que aumentar la actividad de la glucocinasa es beneficioso. Por consiguiente, existe la necesidad de fármacos que activen la glucocinasa y aumenten la actividad enzimática de la glucocinasa. Dichos fármacos serían útiles para el
60 tratamiento de la diabetes de tipo I y la diabetes de tipo II.

[0149] Los activadores de la glucocinasa también desempeñan una función en la detección de concentraciones de glucosa bajas y la generación de respuestas neurohumorales a la hipoglucemia y pueden así ser útiles para tratar a los pacientes con diabetes de tipo 1, que tienen una mayor tendencia a sufrir hipoglucemia.

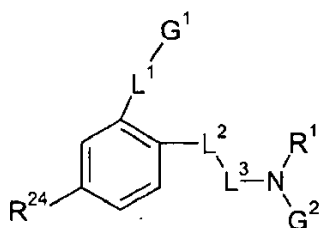
[0150] La diabetes mellitus de tipo I es una enfermedad compleja caracterizada por una glucemia elevada y poliuria. Colateralmente al aumento persistente de la glucemia, los pacientes presentan complicaciones devastadoras como retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular. Un objetivo fundamental para mejorar el fenotipo diabético es reducir la hiperglucemia en ayunas y posprandial y así, evitar o retrasar el inicio de las complicaciones de la diabetes. El ensayo clínico Control de la Diabetes y las Complicaciones ha indicado que un control riguroso de la glucemia a través de la administración diaria de múltiples inyecciones de insulina retrasa el inicio de las complicaciones. No obstante, una terapia intensiva de ese tipo se asocia a un aumento de peso corporal y a mayor riesgo de desarrollo de fenómenos hipoglucémicos. Por consiguiente, se están desarrollando tratamientos alternativos para lograr el control de la glucosa sin estos efectos secundarios. La combinación de la sobreexpresión de la GK en el hígado e inyecciones subcutáneas de insulina proporciona un mejor control de la glucemia en animales con diabetes de tipo 1 que el tratamiento con insulina sola (Morrall, N., et al. *Human Gene Therapy* 13, 1561-1570 (2002)). Además, la sobreexpresión de la GK hepática puede compensar, en parte, los trastornos metabólicos desarrollados por ratones que carecen de receptor de la insulina (Jackerott, M. et al. *Diabetologia* 45, 1292-1297 (2002)).

[0151] La presente invención también se refiere al uso de un activador de la GK para el tratamiento combinado de la diabetes y la obesidad. La GK, la proteína reguladora de la GK y el canal KATP se expresan en las neuronas del hipotálamo, una región del cerebro que es importante en la regulación del balance energético y el control de la ingesta de alimentos. Se ha demostrado que estas neuronas expresan neuropéptidos oreécticos y anorécticos y se piensa que son las neuronas sensoras de la glucosa dentro del hipotálamo que son inhibidas o excitadas por los cambios en las concentraciones de glucosa ambientales (Mobbs, C. V. et al, *American Journal of Physiology, Endocrinology & Metabolism* 281, E649-54 (2001)). La capacidad de estas neuronas para detectar cambios en la concentración de glucosa es defectuosa en diversos modelos de obesidad genética e inducida experimentalmente (Spanswick, D. et al, *Nature Neuroscience* 3, 757-8 (2000), Levin, B. E. et al, *Brain Research* 808, 317-9 (1998)). La infusión intracerebroventricular (icv) de análogos de glucosa, que son inhibidores competitivos de la glucocinasa, estimula la ingesta de alimentos en ratas magras (Kurata, K. et al, *Metabolism: Clinical & Experimental* 38, 46-51 (1989)). En contraposición, la infusión icv de glucosa suprime la alimentación (Kurata, K. et al, *Physiology & Behavior* 37, 615-20 (1986)). Los activadores de molécula pequeña de la GK pueden así disminuir la ingesta de alimentos y el aumento de peso a través de efectos centrales sobre la GK. Por consiguiente, los activadores de la GK pueden tener utilidad terapéutica para tratar trastornos alimentarios, como la obesidad, además de la diabetes. Los efectos hipotalámicos serán aditivos o sinérgicos a los efectos de los mismos compuesto que actúan en el hígado y/o el páncreas en la normalización de la homeostasis de la glucosa, para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Por lo tanto el sistema GK/proteína reguladora de GK se puede describir como un objetivo potencial beneficioso tanto para la diabetes como la obesidad.

[0152] La amplitud de la liberación de insulina inducida por glucosa es altamente dependiente de la acción de las hormonas gastrointestinales GLP-1 (péptido tipo 1 similar al glucagón) y GIP. A diferencia de las sulfonilureas, que estimulan la liberación de insulina a concentraciones tanto bajas como altas de glucosa, la acción de GLP-1 sobre las células β es dependiente de la glucosa (Gromada, J. et al., *Pflügers Arch* 435, 583-594 (1998)). Por consiguiente los agonistas del receptor de GLP-1 y los fármacos que retardan la degradación de GLP-1 activo están en desarrollo como nuevos tratamientos para la diabetes de tipo 2. Una estrategia alternativa sería aumentar los niveles de GLP-1 endógeno. Es de potencial interés la posibilidad de que la liberación de GLP-1 y GIP podría ser regulada por células endocrinas que expresan glucocinasa (Jetton, T.L. et al., *J. Biol. Chem.* 269, 3641-3654 (1994)) y neuronas sensibles a la glucosa (Liu, M. et al., *J. Neurosci.* 19, 10305-10317 (1999)). Se ha comunicado que la liberación de GIP por las células intestinales K es controlada directamente por la glucosa (Kieffer, T.J. et al., *Am J Physiol* 267, E489-E496 (1994)), y la secreción de GLP-1 desde las células GLUTag es provocada por la glucosa a través de un mecanismo similar al encontrado en las células β para la secreción de la insulina (Reimann, F. et al, *Diabetes* 51, 2757-2763 (2002)). Por consiguiente, los activadores de la glucocinasa de molécula pequeña se pueden usar para aumentar la secreción de GLP-1 y/o GIP y por lo tanto para el tratamiento, la modulación, la inhibición, la disminución, la reducción, la detención o la prevención de la degeneración de las células beta, como la necrosis o la apoptosis de las células β .

[0153] La presente invención proporciona heteroarilos y arilureas sustituidos en la posición orto o carboxamidas o sulfonamidas activadores de la glucocinasa.

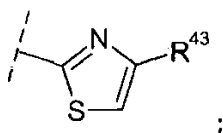
Realización 1. Un compuesto de fórmula general (Ib)



Formula (Ib)

en el que

- 5 R²⁴ se elige del grupo que consiste en F, Cl, Br y metilo
 L¹ es un enlace, -D-alquileo-E-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -N(R¹¹)- o -C(=N-OR¹²);
 D es un enlace directo u -O- y E es un enlace directo u -O-;
 R¹¹ es hidrógeno;
 R¹² es hidrógeno;
 10 G¹ es C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno, C₂₋₆-alquino, C₃₋₁₀-cicloalquilo o C₃₋₁₀-heterociclilo, opcionalmente
 sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo que consiste en -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹⁸, -
 NR¹⁸R¹⁹, C₃₋₁₀-cicloalquilo y C₁₋₆-alquilo;
 R¹⁸ y R¹⁹, independientemente uno de otro, son hidrógeno o C₁₋₆-alquilo;
 15 L² es -N-R²⁰-;
 R²⁰ es hidrógeno;
 L³ es -C(O)-;
 R¹ es hidrógeno;
 G² es



- 20 ;
 R⁴³ es C₁₋₆-alquileo-C(O)OR⁵⁴;
 R⁵⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, 3-pentilo, 2-pentilo o
 3-metil-butilo;

- 25 o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
 Realización 2. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que
 30 L¹ es un enlace, -D-C₁₋₆-alquileo-E-, -O-, -C(O)-, -N(R¹¹)- o -C(=N-OR¹²)-.
 Realización 3. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que L¹ es -O-.
 Realización 4. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que L¹ es -S-.
 35 Realización 5. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que L¹ es un enlace.
 Realización 6. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que L¹ es -C(O)-.
 Realización 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que D es un enlace
 40 directo.
 Realización 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que D es -O-.
 Realización 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en el que E es un enlace
 45 directo.
 Realización 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en el que E es -O-.

- 50 Realización 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en el que
 G¹ se elige del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, 3-
 pentilo, 2-pentilo, 3-metil-butilo, 2-propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
 oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidilo, pirrolidilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, tiolanilo,
 tetrahidrotiopiranilo, tiepanilo, 1,4-oxatiano, 1,3-dioxolano, 1,2-ditioalano, 1,3-ditioalano, hexahidropiridazino,

imidazolidilo, 1,3-dioxanilo, morfolinilo, 1,3-ditianilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo o tiamorfolinilo.

Realización 12. Un compuesto de acuerdo con la realización 11, en el que G^1 se elige del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, tiolanilo, tetrahidrotiopiranilo o tiepanilo.

Realización 13. Un compuesto de acuerdo con la realización 12, en el que G^1 se elige del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidilo o hexahidroazepinilo.

Realización 14. Un compuesto de acuerdo con la realización 13 en el que G^1 se elige del grupo que consiste en isobutilo, ciclopentilo y piperidilo.

Realización 15. Un compuesto de acuerdo con la realización 14, en el que G^1 es isobutilo.

Realización 16. Un compuesto de acuerdo con la realización 14, en el que G^1 es ciclopentilo.

Realización 17. Un compuesto de acuerdo con la realización 14, en el que G^1 es piperidilo.

Realización 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 17, en el que R^{18} es hidrógeno.

Realización 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 17, en el que R^{19} es hidrógeno.

Realización 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 19, en el que R^{43} es $-CH_2-C(O)OR^{54}$.

Realización 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 19, en el que R^{54} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo o *tert*-butilo.

Realización 22. Un compuesto de acuerdo con la realización 21, en el que R^{54} es hidrógeno, metilo o etilo.

Realización 23. Un compuesto de acuerdo con la realización 22, en el que R^{54} es hidrógeno.

Realización 24. El compuesto de acuerdo con la realización 1, donde el compuesto es ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Realización 25. El compuesto de acuerdo con la realización 24, donde el compuesto es ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Realización 26. El compuesto de acuerdo con la realización 24, donde el compuesto es ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético.

Realización 27. El compuesto de acuerdo con la realización 1, donde el compuesto es ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Realización 28. El compuesto de acuerdo con la realización 27, donde el compuesto es ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Realización 29. El compuesto de acuerdo con la realización 27, donde el compuesto es ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético.

Realización 30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 29 para usar como un medicamento.

Realización 31. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 29 y uno o más principios activos adicionales.

Realización 32. La combinación de la realización 31, donde dichos principios activos adicionales se eligen del grupo constituido por antidiabéticos, antihiperlipidémicos, fármacos antiobesidad, antihipertensivos y fármacos

para el tratamiento de complicaciones que resultan de, o asociadas a, la diabetes.

Realización 33. La combinación de la realización 31, en la que el otro principio activo adicional es metformina.

5 Realización 34. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 29 o una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 31 a 33, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Realización 35. La composición farmacéutica de la realización 34 en una forma farmacéutica unitaria, que contiene entre aproximadamente 0.05 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 200 mg del compuesto.

15 Realización 36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 29, o la combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 31 a 33 o la composición farmacéutica de acuerdo con la realización 34 para el tratamiento de trastornos metabólicos, para reducir la glucemia, para el tratamiento de la hiperglucemia, para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa (IGT), para el tratamiento del síndrome X, para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa en ayunas (IFG), para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, para el tratamiento de la diabetes de tipo 1, para retrasar la evolución de la intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2, para retrasar la evolución de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, para el tratamiento de la dislipidemia, para el tratamiento de la hiperlipidemia, para el tratamiento de la hipertensión, para el tratamiento o la profilaxis de la obesidad, para reducir la ingesta de alimentos, para regular el apetito, para regular el comportamiento alimentario o para aumentar la secreción de enteroincretinas.

25 Realización 37. El compuesto, la combinación o la composición farmacéutica de la realización 36 para el tratamiento de una indicación elegida del grupo constituido por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión y obesidad.

30 Realización 38. El uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una indicación elegida del grupo constituido por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión u obesidad.

35 Realización 39. Ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar como un medicamento.

40 Realización 40. Ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de una indicación elegida del grupo constituido por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión u obesidad.

45 Realización 41. Ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar como un medicamento.

50 Realización 42. Ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de una indicación elegida del grupo constituido por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión u obesidad.

[0154] Otras realizaciones surgen claramente de las reivindicaciones adjuntas.

55 [0155] Están incluidos en el alcance de la presente invención los enantiómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) anterior, así como cualquier mezcla parcial o totalmente racémica de éstos. La presente invención también abarca los enantiómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) anterior como mezclas con sus diastereoisómeros en las que uno o más estereocentros están invertidos.

60 [0156] La presente invención proporciona activadores de la glucocinasa sensibles a la glucosa, es decir activadores de la glucocinasa, por ejemplo de la fórmula general (I), que proporcionan un mayor aumento de la actividad de la glucocinasa a menores concentraciones de glucosa. Esto se debe entender que significa que cuando la concentración de glucosa es baja, entonces el activador de la glucocinasa sensible a la glucosa proporciona un aumento en la actividad de la glucocinasa, aumento que es superior al aumento en la actividad de la glucocinasa provisto por el compuesto cuando la concentración de glucosa es elevada. El compuesto puede, por ejemplo, proporcionar un aumento de 4.0 veces en la actividad de la glucocinasa a una concentración de glucosa de 5 mM y

un aumento de 2.0 veces en la actividad de la glucocinasa a una concentración de glucosa de 15 mM, proporcionando por lo tanto un aumento en la actividad de la glucocinasa a una concentración de glucosa de 5 mM, que es 2.0 veces mayor que el aumento en la actividad de la glucocinasa provisto por el compuesto a una concentración de glucosa de 15 mM. A efectos de describir la presente invención, la sensibilidad a la glucosa puede ser determinada mediante el Ensayo de actividad de la glucocinasa (I) en el que se mide la actividad del activador de la glucocinasa a diferentes concentraciones de glucosa.

[0157] La sensibilidad a la glucosa de un activador de la glucocinasa se puede medir por ejemplo a una concentración de glucosa de 5 mM y a una concentración de glucosa de 15 mM utilizando la misma concentración de activador de la glucocinasa, por ej. una concentración de 10 μ M. Después se pueden comparar las dos mediciones y si la cantidad de veces que aumenta la actividad a una concentración de glucosa de 5 mM (la menor concentración de glucosa) -en el ejemplo anterior 4.0 veces -es significativamente mayor que la cantidad de veces que aumenta la actividad a una concentración de glucosa de 15 mM (la mayor concentración de glucosa -en el ejemplo anterior 2.0 veces -entonces se considera que el activador de la glucocinasa es un activador de la glucocinasa sensible a la glucosa. En el ejemplo anterior, el aumento en la actividad de la glucocinasa a una concentración de glucosa de 5 mM es 2.0 veces mayor que el aumento en la actividad de la glucocinasa a una concentración de glucosa de 15 mM. El aumento en la actividad de glucocinasa proporcionado por el activador de la glucocinasa a una concentración de glucosa de 5 mM puede ser por ejemplo al menos 1.1 veces mayor, como al menos 1.2 veces mayor, por ejemplo al menos 1.3 veces mayor, como al menos 1.4 veces mayor, por ejemplo 1.5 veces mayor, como al menos 1.6 veces mayor, por ejemplo al menos 1.7 veces mayor, como al menos 1.8 veces mayor, por ejemplo al menos 1.9 veces mayor, como al menos 2.0 veces mayor que la actividad del activador de la glucocinasa a una concentración de glucosa de 15 mM.

[0158] La presente invención también proporciona activadores de la glucocinasa específicos del hígado, es decir, activadores de la glucocinasa por ejemplo de fórmula general (I), que aumentan la utilización de glucosa en el hígado (es decir aumentan el depósito de glucógeno) sin inducir ningún aumento en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa. A efectos de describir esta invención, la potencial selectividad de un activador de la glucocinasa por el hígado se puede determinar comparando los resultados obtenidos en respuesta al activador de la glucocinasa en hepatocitos aislados y los resultados obtenidos en respuesta al activador de la glucocinasa en las células Ins-1. Los activadores de la glucocinasa, que muestran una actividad significativamente mayor en hepatocitos aislados, medida como se describe en el Ensayo de actividad de la glucocinasa (II), en comparación con la actividad en las células Ins-1 medida como se describe en el Ensayo de actividad de la glucocinasa (III), se considera que son activadores de la glucocinasa específicos del hígado. La actividad del activador de la glucocinasa en el Ensayo de actividad de la glucocinasa (II) (hepatocitos) puede ser por ejemplo al menos 1.1 veces mayor, como al menos 1.2 veces mayor, por ejemplo al menos 1.3 veces mayor, como al menos 1.4 veces mayor, por ejemplo 1.5 veces mayor, como al menos 1.6 veces mayor, por ejemplo al menos 1.7 veces mayor, como al menos 1.8 veces mayor, por ejemplo al menos 1.9 veces mayor, como al menos 2.0 veces mayor, por ejemplo al menos 3.0 veces mayor, como al menos 4.0 veces mayor, por ejemplo al menos 5.0 veces mayor, como al menos 10 veces mayor que la actividad del activador de la glucocinasa en el Ensayo de actividad de la glucocinasa (III) (células Ins-1). Alternativamente, el activador de la glucocinasa puede no mostrar actividad en las células Ins-1 medida como se describe en el Ensayo de actividad de la glucocinasa (III), pero mostrar una significativa actividad en los hepatocitos medida como se describe en el Ensayo de actividad de la glucocinasa (II).

[0159] Dichos activadores de la glucocinasa específicos del hígado pueden ser particularmente útiles en pacientes que corren riesgo de sufrir hipoglucemia. Dado que la glucocinasa hepática es muy sensible a la concentración sérica de glucosa, el efecto de reducción de la glucemia de la GK en el hígado sólo se producirá cuando la concentración sérica de glucosa sea relativamente alta. Cuando la concentración sérica de glucosa es relativamente baja, el efecto de la GK en el hígado disminuye, y por lo tanto no sigue reduciendo la glucemia. Este mecanismo se mantiene incluso cuando la GK hepática es afectada por un activador de la GK. El efecto de la GK sobre las células beta pancreáticas no es similarmente sensible a la glucosa. Por consiguiente un activador de la GK que afecte tanto al hígado como a las células beta puede tener un efecto reductor de la glucosa incluso a baja concentración sérica de glucosa, lo que resulta en riesgo de hipoglucemia. Un activador de la GK que afecte sólo, o que afecte principalmente, la GK hepática proporcionará por lo tanto un tratamiento con un menor riesgo de hipoglucemia. Por consiguiente la invención proporciona un método para prevenir hipoglucemia que comprende administrar un activador de la glucocinasa específico del hígado, así como el uso de un activador de la glucocinasa específico del hígado para la preparación de un medicamento para la prevención de la hipoglucemia.

[0160] Los ejemplos de activadores de la glucocinasa específicos del hígado son éster etílico del ácido 2-{3-[2-(2,3-dimetoxifenoxi)-5-fluorofenil]ureido}tiazol-4-carboxílico, éster etílico del ácido (2-{3-[2-(2,3-dimetoxifenoxi)-5-fluorofenil]ureido}tiazol-4-il)acético, ácido (2-{3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)fenil]ureido}tiazol-4-il)acético, ácido 2-{3-[2-(2,3-dimetoxifenoxi)-5-fluorofenil]ureido}tiazol-4-carboxílico, 2-(2-{3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)fenil]ureido}tiazol-4-il)-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida, ácido [2-(2-{3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)fenil]ureido}tiazol-4-il)acetilamino]acético, ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético y ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético.

- [0161] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento en el tratamiento de la hiperglucemia.
- 5 [0162] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento en el tratamiento de la intolerancia a la glucosa (IGT).
- [0163] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento en el tratamiento del síndrome X.
- 10 [0164] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.
- [0165] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento en el tratamiento de la diabetes de tipo 1.
- 15 [0166] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento en el tratamiento de la hiperlipidemia.
- [0167] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento en el tratamiento de la dislipidemia.
- 20 [0168] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento en el tratamiento de la hipertensión.
- 25 [0169] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento en el tratamiento de la obesidad.
- [0170] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento para reducir la ingesta de alimentos.
- 30 [0171] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento para regular el apetito.
- [0172] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento para regular el comportamiento alimentario.
- 35 [0173] En una realización, un compuesto según la presente invención está destinado a ser utilizado como un medicamento para aumentar la secreción de enteroincretinas, como GLP-1.
- 40 [0174] Los compuestos de la presente son activadores de la glucocinasa y como tales son útiles para la activación de la glucocinasa.
- [0175] Se describe un método para activar la glucocinasa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto según la presente invención, preferentemente en una cantidad farmacológicamente eficaz, más preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se describe un método para reducir la glucemia en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto según la presente invención, preferentemente en una cantidad farmacológicamente eficaz, más preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se describe un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades humanas mediadas por la deficiencia de glucocinasa, que comprende la administración a un humano que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención. Según se usa en este documento, la frase "un sujeto que lo necesita" incluye sujetos mamíferos, preferentemente humanos, que bien sufren de una o más de las enfermedades o los estados patológicos mencionados precedentemente o corren riesgo de sufrirlas. Concordantemente, en el contexto del método terapéutico según se describió, este método también consiste en un método para tratar sujetos mamíferos profilácticamente, o antes del inicio del diagnóstico de dichas enfermedades o estados patológicos.
- 45 [0176] Se describe un método para el tratamiento de la hiperglucemia, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención.
- 50 [0177] Se describe un método para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa (IGT), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención.
- 55 [0177] Se describe un método para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa (IGT), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención.
- 60

- [0178] Se describe un método para el tratamiento del síndrome X, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención.
- 5 [0179] Se describe un método para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención.
- [0180] Se describe un método para el tratamiento de la diabetes de tipo 1, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención.
- 10 [0181] Se describe un método para el tratamiento de la dislipidemia o la hiperlipidemia, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención.
- 15 [0182] Se describe un método para el tratamiento de la obesidad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la presente invención.
- [0183] En una realización, la cantidad eficaz del compuesto está en el rango entre aproximadamente 0.05 mg y aproximadamente 2000 mg, preferentemente entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 1000 mg y especialmente entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 500 mg por día.
- 20 [0184] El método puede ser parte de un régimen, que comprenda el tratamiento con otro antidiabético, por ejemplo un antidiabético como insulina o un análogo de la insulina, una sulfonilurea, una biguanida, una meglitinida, un sensibilizador a la insulina, una tiazolidindiona sensibilizadora a la insulina, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, o un fármaco que actúe sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β pancreáticas.
- 25 [0185] El método puede ser parte de un régimen, que comprenda el tratamiento con otro antihiperlipidémico, por ejemplo un antihiperlipidémico como colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.
- 30 [0186] El método puede ser parte de un régimen, que comprenda el tratamiento con otro antihipertensivo.
- [0187] El método según la presente invención puede ser parte de un régimen, que comprenda el tratamiento con otro fármaco antiobesidad o regulador del apetito.
- 35 [0188] El método según la presente invención puede ser parte de un régimen, que comprenda el tratamiento con otro antihipertensivo.
- [0189] Otras realizaciones de dichos métodos resultarán evidentes a partir de la descripción siguiente.
- 40 [0190] Los compuestos según la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos, enfermedades y afecciones, en las que la activación de la glucocinasa es beneficiosa.
- 45 [0191] En consecuencia, los compuestos de la presente son útiles para el tratamiento de hiperglucemia, IGT (intolerancia a la glucosa), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, dislipidemia, dislipoproteinemia (lipoproteínas anómalas en la sangre) incluida dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en la sangre) incluidas hiperlipoproteinemias tipo I, II-a (hipercolesterolemia), II-b, III, IV (hipertrigliceridemia) y V (hipertrigliceridemia), y obesidad. Además, pueden ser útiles para el tratamiento de la albuminuria, las enfermedades cardiovasculares como hipertrofia cardíaca, la hipertensión y la arterioesclerosis incluida la aterosclerosis; los trastornos gastrointestinales; la pancreatitis aguda; y la regulación del apetito o los trastornos de gasto de energía.
- 50 [0192] Concordantemente, en otro aspecto la invención se refiere a un compuesto según la presente invención destinado a ser utilizado como un medicamento.
- 55 [0193] La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto según la presente invención, con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 60 [0194] La composición farmacéutica está preferentemente en una forma farmacéutica unitaria, que comprende entre aproximadamente 0.05 mg y aproximadamente 1000 mg, preferentemente entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 500 mg y especialmente entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 200 mg del compuesto según la presente invención.

5 [0195] En una realización, la composición farmacéutica según la presente invención contiene otro antidiabético, por ejemplo un antidiabético como insulina, un derivado de la insulina o un análogo de la insulina, una sulfonilurea, una biguanida, una meglitinida, un sensibilizador a la insulina, una tiazolidindiona sensibilizadora a la insulina, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, o un fármaco que actúe sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β pancreáticas.

10 [0196] En una realización, la composición farmacéutica según la presente invención contiene otro antihiperlipidémico, por ejemplo un antihiperlipidémico como colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

15 [0197] En una realización, la composición farmacéutica según la presente invención contiene otro fármaco antiobesidad o regulador del apetito.

20 [0198] En una realización, la composición farmacéutica según la presente invención contiene otro antihipertensivo.

25 [0199] En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica según la presente invención contiene un compuesto según la presente invención en combinación con uno o más de los fármacos mencionados antes por ejemplo en combinación con metformina y una sulfonilurea como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

30 [0200] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se utilizan para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la hiperglucemia. Según se usa en este documento hiperglucemia se debe considerar como se comprende generalmente en el área, con referencia por ejemplo al Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, publicado en Diabetes Care 20, 1183-1197, (1997), pero generalmente se considera que significa una concentración de glucosa plasmática elevada que excede de 110 mg/dl. Los compuestos de la presente son eficaces para reducir la glucemia tanto en ayunas como posprandial.

35 [0201] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la intolerancia a la glucosa (IGT).

[002] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento del síndrome X.

40 [0203] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la diabetes de tipo 2. Dicho tratamiento incluye el tratamiento con el objetivo de retrasar la evolución de la intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 así como retrasar la evolución de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina.

45 [0204] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la diabetes de tipo 1. Dicha terapia es acompañada normalmente por la administración de insulina.

50 [0205] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la dislipidemia e hiperlipidemia.

[0206] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la obesidad.

[0207] En otro aspecto el tratamiento de un paciente con los compuestos de la presente se combina con dieta y/o ejercicio.

55 [0208] Se describen métodos para activar la actividad de la glucocinasa en un mamífero, que comprenden administrar, a un mamífero que necesita la activación de la actividad de la glucocinasa, una cantidad terapéuticamente definida de un compuesto según la presente invención definido antes, como una única forma o varias formas polimórficas cristalinas, una forma amorfa, un enantiómero individual, una mezcla racémica, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, un diastereoisómero individual, una mezcla de diastereoisómeros, un solvato, o una sal, un solvato, un éster biohidrolizable o una amida biohidrolizable de éstos, farmacéuticamente aceptables.

60 [0209] Se describe un método para activar la glucocinasa, que comprende el paso de administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto según la presente invención. La invención

proporciona además una composición farmacéutica que contiene un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto según la presente invención suficiente para activar la glucocinasa. Una cantidad activadora de la glucocinasa puede ser una cantidad que reduzca o inhiba una actividad de PTPasa en el sujeto.

5 [0210] Además la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto según la presente invención suficiente para tratar la diabetes de tipo I.

10 [0210] La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que contiene un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto según la presente invención suficiente para tratar la diabetes de tipo II.

15 [0212] Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a cualquier mamífero que necesite la activación de la actividad de la glucocinasa. Dichos mamíferos incluyen, por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratones, perros, gatos, primates como chimpancés, gorilas, macacos de la india, y muy preferentemente humanos.

20 [0213] En otro aspecto de la presente invención los compuestos de la presente se administra en combinación con uno o más de otros principios activos en cualquier proporción adecuada. Dichos otros principios activos se pueden elegir entre antidiabéticos, antihiperlipidémicos, fármacos antiobesidad, antihipertensivos y fármacos para el tratamiento de las complicaciones resultantes de, o asociadas a, la diabetes.

25 [0214] Dichos antidiabéticos adecuados incluyen insulina, derivados de GLP-1 (péptido 1 semejante al glucagón) como los dados a conocer en WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), así como hipoglucemiantes activos por vía oral.

30 [0215] Los hipoglucemiantes activos por vía oral adecuados incluyen preferentemente imidazolinias, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, sensibilizadores a la insulina, inhibidores de la α -glucosidasa, fármacos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β pancreáticas por ejemplo abridores del canal de potasio como los dados a conocer en WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), abridores del canal de potasio como ormitiglinida, bloqueadores del canal de potasio como nateglinida o BTS-67582, antagonistas del glucagón como los dados a conocer en WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), agonistas de GLP-1 como los dados a conocer en WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), inhibidores de la DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV),
35 inhibidores de la PTPasa (proteína-tirosina fosfatasa), inhibidores de las enzimas hepáticas involucradas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, inhibidores de la GSK-3 (glucógeno sintasa cinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos como antihiperlipidémicos, y antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos y agonistas de PPAR (receptor activado por proliferadores de peroxisoma) y agonistas de RXR (receptor del retinoide X) como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

[0216] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con insulina, derivados de insulina o análogos de insulina.

45 [0217] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con una sulfonilurea por ej. tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, glibenclamida, glipizida, glicemipirida, glicazida o gliburida.

50 [0218] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con una biguanida por ej. metformina.

[0219] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con una meglitinida por ej. repaglinida o senaglinida/nateglinida.

55 [0220] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con una tiazolidindiona sensibilizadora a la insulina por ej. troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174 o los compuestos dados a conocer en WO 97/41097 (DRF-2344), WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).

60 [0221] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se pueden administrar en combinación con un sensibilizador a la insulina por ej. como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos dados a conocer en WO 99/19313 (NN622/DRF-2725), WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193

(Dr. Reddy's Research Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).

5 [0222] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con un inhibidor de la α -glucosidasa por ej. voglibosa, emiglitalo, miglitolo o acarbosa.

[0223] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa por ej. los compuestos descritos en WO 97/09040 (Novo Nordisk A/S).

10 [0224] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con un fármaco que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β pancreáticas por ej. tolbutamida, glibenclamida, glicipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

15 [0225] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con nateglinida.

[0226] En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con un antihiperlipidémico o un antilipidémico por ej. colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

20 [0227] En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la presente se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados antes por ejemplo en combinación con metformina y una sulfonilurea como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

[0228] Además, los compuestos según la invención se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos antiobesidad o reguladores del apetito.

30 [0229] Dichos fármacos se pueden elegir del grupo constituido por agonistas de CART (transcrito regulado por la cocaína y la anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas del receptor MC3 (melanocortina 3), agonistas del receptor MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas del TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas del CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas de receptores β 3 adrenérgicos como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, seroxat o citalopram), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores de crecimiento como prolactina o lactógeno placentario, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tirotrópina), moduladores de las UCP 2 o 3 (proteínas desacopladoras 2 o 3), agonistas de la leptina, agonistas de la DA (dopamina) (bromocriptina, doprexina), inhibidores de la lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR, agonistas de TR β , estimulantes adrenérgicos del SNC, inhibidores de AGRP (proteína relacionada con agouti), antagonistas del receptor de histamina H3 como los dados a conocer en WO 00/42023, WO 00/63208 y WO 00/64884, exendina-4, agonistas de GLP-1 y factor neurotrófico ciliar. Otros fármacos antiobesidad son bupropión (antidepresivo), topiramato (anticonvulsivante), ecopipam (antagonista de los receptores de dopamina D1/D5) y naltrexona (antagonista opioide).

50 [0230] En una realización de la presente invención el fármaco antiobesidad es leptina.

[0231] En una realización de la presente invención el fármaco antiobesidad es un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina por ej. sibutramina.

55 [0232] En una realización de la presente invención el fármaco antiobesidad es un inhibidor de la lipasa por ej. orlistat.

[0233] En una realización de la presente invención el fármaco antiobesidad es un estimulante adrenérgico del SNC por ej. dexamfetamina, anfetamina, fentermina, mazindol, fendimetrazina, dietilpropión, fenfluramina o dexfenfluramina.

60 [0234] Además, los compuestos de la presente se pueden administrar en combinación con uno o más antihipertensivos. Los ejemplos de antihipertensivos son β -bloqueantes como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, ACE (enzima convertidora de la angiotensina) inhibidores como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores del canal de calcio como nifedipina, felodipina,

nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y α -bloqueantes como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina. Por mayor información se puede consultar Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

5 [0235] En otro aspecto la invención proporciona una preparación farmacéutica que contiene un activador de la glucocinasa y un derivado de la insulina.

En una realización de la invención el derivado de la insulina se elige del grupo constituido por B29-N^ε-miristoil-des(B30) insulina humana, B29-N^ε-palmitoil-des(B30) insulina humana, B29-N^ε-miristoil insulina humana, B29-N^ε-palmitoil insulina humana, B28-N^ε-miristoil Lys^{B28}Pro^{B29} insulina humana, B28-N^ε-palmitoil Lys^{B28}Pro^{B29} insulina humana, B30-N^ε-miristoil-Thr^{B29}Lys^{B30} insulina humana, B30-N^ε-palmitoil-Thr^{B29}Lys^{B30} insulina humana, B29-N^ε-(N-palmitoil-γ-glutamil)-des(B30) insulina humana, B29-N^ε-(N-litocolil-γ-glutamil)-des(B30) insulina humana, B29-N^ε-(ω-carboxiheptadecanoil)-des(B30) insulina humana y B29-N^ε-(ω-carboxiheptadecanoil) insulina humana.

15 [0236] En otra realización de la invención el derivado de insulina es B29-N^ε-miristoil-des(B30) insulina humana.

[0237] Se debe entender que cualquier combinación adecuada de los compuestos según la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos mencionados precedentemente y opcionalmente uno o más de otros principios activos, se considera comprendida por el alcance de la presente invención.

20 Composiciones farmacéuticas

[0238] Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en una única dosis o en múltiples dosis. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualquier otro ayudante y excipiente conocido, de conformidad con las técnicas convencionales como las dadas a conocer en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

30 [0239] Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para su administración por cualquier vía adecuada como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo la vía oral la preferida. Se comprenderá que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza de la afección a tratar y del principio activo elegido.

35 [0240] Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas como cápsulas duras o blandas, comprimidos, trociscos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea adecuado, se pueden preparar con recubrimientos como recubrimientos entéricos o se pueden formular de modo de que proporcionen una liberación controlada del principio activo como una liberación sostenida o prolongada según los métodos bien conocidos en el área.

40 [0241] Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, jarabes y elixires.

45 [0242] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables, acuosas o no acuosas, estériles, así como polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usar. La formulaciones inyectables en depot también se consideran comprendidas por el alcance de la presente invención.

50 [0243] Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, aerosoles, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches cutáneos, implantes, etc.

[0244] Una dosis oral habitual está en el rango entre aproximadamente 0.001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferentemente entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrada en una o más dosis por ejemplo 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el género, la edad, el peso y el estado general del sujeto a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección en tratamiento y cualquier otra enfermedad concomitante que deba ser tratada y otros factores evidentes para los expertos.

60 [0245] Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formas farmacéuticas unitarias por métodos conocidos por los expertos. Una forma farmacéutica unitaria típica para administración oral una o más veces por día como 1 a 3 veces por día puede contener entre 0.05 y aproximadamente 1000 mg, preferentemente entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 500 mg, y más preferentemente entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 200 mg.

[0246] Para las vías parenterales como intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis habituales están en el orden de la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

5 [0247] Los compuestos de esta invención se emplean generalmente como la sustancia libre o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos son una sal de adición de ácido de un compuesto que tenga la utilidad de una base libre y una sal de adición de base de un compuesto que tenga la utilidad de un ácido libre. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales atóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o
10 haciendo reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando un compuesto según la presente invención contiene una base libre dichas sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto según la presente invención contiene un ácido libre dichas sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente
15 aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado como un ión de sodio o amonio. Otras sales que no sean farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención y estas forman un aspecto adicional de la presente invención.

20 [0248] Para la administración parenteral, se pueden emplear las soluciones de los nuevos compuestos de fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o de cacahuate. Dichas soluciones acuosas deben ser tamponadas adecuadamente si fuera necesario y el diluyente líquido debe primero hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados, se pueden
25 obtener fácilmente mediante técnicas estándar conocidas por los expertos.

[0249] Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos son lactosa, tierra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior
30 de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos son jarabes, aceite de cacahuate, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De manera similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material para liberación sostenida conocido en el área como monoestearato o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas preparadas combinando los nuevos compuestos de la presente invención y los portadores farmacéuticamente aceptables se administran después
35 fácilmente en diversas formas farmacéuticas adecuadas para las rutas de administración mencionadas. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por métodos bien conocidos en el área farmacéutica.

[0250] Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como
40 unidades discretas por ejemplo cápsulas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo, y puede contener además un excipiente adecuado. Por otra parte, las formulaciones para administración por vía oral pueden estar en forma de polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite.

45 [0251] Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido, y dichas composiciones pueden contener uno o más fármacos elegidos del grupo que consiste en edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes
50 pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no tener recubrimiento o ser recubiertos usando las técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tubo digestivo y proporcionar así una acción sostenida durante un período de
55 tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material retardador como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir con las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos N° 4,356,108; 4,166,452 y 4,265,874, incorporadas en este documento por referencia, para preparar comprimidos terapéuticos osmóticos de liberación controlada.

60 [0252] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que se mezcla el principio activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, vaselina líquida o aceite de oliva.

5 [0253] Las suspensiones acuosas pueden contener los principios activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Este tipo de excipientes son suspendentes, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia; dispersantes o humectantes que pueden ser fosfátidos naturales, como lecitina, o productos de la condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más colorantes, uno o más saborizantes, y uno o más edulcorantes como sacarosa o sacarina.

15 [0254] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como por ejemplo vaselina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un espesante, por ejemplo cera de abejas, vaselina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar edulcorantes, como los indicados antes, y saborizantes para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones se pueden conservar agregando un antioxidante como ácido ascórbico.

20 [0255] Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante agregado de agua proporcionan el principio activo mezclado con un dispersante o humectante, un suspendente y uno o más conservantes. Los dispersantes o humectantes y los suspendentes adecuados están ejemplificados por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales como por ejemplo edulcorantes, saborizantes y colorantes.

25 [0256] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo vaselina líquida, o una mezcla de éstos. Los emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma de acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y saborizantes.

35 [0257] Los jarabes y elixires se pueden formular con edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y saborizantes y colorantes. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según métodos conocidos empleando los dispersantes o humectantes y suspendentes adecuados descritos antes. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente atóxico aceptable para uso parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convenientemente aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo blando usando mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se pueden usar ácidos grasos como el ácido oleico.

45 [0258] Las composiciones también pueden estar en forma de supositorios para la administración rectal de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas corrientes pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca y polietilenglicoles.

50 [0259] Para el uso tópico, se contemplan cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contengan los compuestos de la presente invención. A los fines de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá los lavados bucales y las gárgaras.

55 [0260] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden elaborar a partir de diversos fosfolípidos, como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

60 [0261] Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o solventes orgánicos comunes. Dichos solvatos también están comprendidos por el alcance de la presente invención.

[0262] Por lo tanto, en otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto

según la presente invención, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 [0263] Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, la preparación se puede comprimir, colocar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o puede estar en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de portador sólido variará ampliamente pero será generalmente entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g. Si se utiliza un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquidoa inyectable estéril como una solución o suspensión líquida acuosa o no acuosa.

10 [0264] Un comprimido típico se puede preparar mediante las técnicas de compresión convencionales y puede contener:

Núcleo:

15 [0265]

Principio activo (como compuesto libre o una de sus sales)	5.0 mg
Lactosa Ph. Eur.	67.8 mg
Celulosa microcristalina (Avicel)	31.4 mg
Amberlite®IRP88*	1.0 mg
Estearato de magnesio Ph. Eur.	c.s.

Recubrimiento:

[0266]

Hidroxipropilmetilcelulosa	aprox. 9 mg
Mywacett 9-40 T**	aprox. 0.9 mg
* Polacrilina potásica NF, desintegrante de comprimidos, Rohm and Haas.	
**Monoglicérido acilado utilizado como plastificante para recubrimiento con película.	

20 [0267] Si se desea, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener un compuesto según la presente invención en combinación con otros principios activos como los descritos precedentemente.

25 [0268] La presente invención también proporciona un método para la síntesis de compuestos útiles como productos intermedios en la preparación de compuestos de fórmula (I) junto con los métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos se pueden preparar fácilmente según los esquemas de reacción siguientes (en los cuales todas las variables son las definidas antes, a menos que se especifique algo diferente) empleando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible emplear variantes que son conocidas por los expertos pero no se mencionan detalladamente.

ABREVIATURAS

35 [0269] Las abreviaturas empleadas en los esquemas y los ejemplos son las siguientes:

- d = días
- g = gramos
- h = horas
- Hz = hertz
- kD = kiloDalton
- 40 L = litros
- M = molar
- mbar = milibar
- mg = miligramos
- min = minutos
- 45 ml = mililitros
- mM = milimolar
- mmol = milimoles
- mol = moles
- N = normal
- 50 ppm = partes por millón

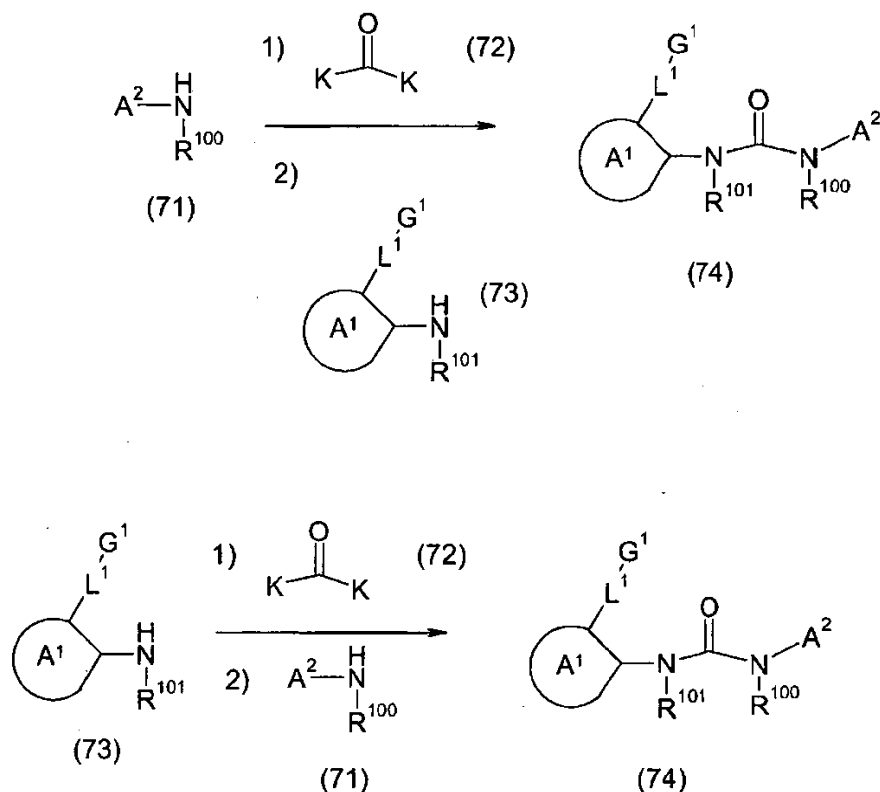
- psi = libras por pulgada cuadrada
 APCI = ionización química a presión atmosférica
 ESI = ionización por electronebulización
 i.v. = intravenosa
- 5 m/z = relación masa a carga
 pf = punto de fusión
 MS = espectrometría de masas
 RMN = espectroscopía de resonancia magnética nuclear
 p.o. = por vía oral
- 10 R_r = movilidad relativa de TLC
 rt = temperatura ambiente
 s.c. = subcutánea
 TLC = cromatografía en capa delgada
 t_r = tiempo de retención
- 15 BOP = hexafluorofosfato de (1-benzotriazoliloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
 DCM = diclorometano
 DIEA = diisopropiletilamina
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMPU = 1,3-dimetilpropileno urea
- 20 DMSO = dimetilsulfóxido
 EDC = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
 éter = éter dietílico
 EtOAc = acetato de etilo
 HMPA = triamida hexametilfosfórica
- 25 HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
 LAH = hidruro de litio y aluminio
 LDA = diisopropilamida de litio
 MeOH = metanol
 NMM = *N*-metilmorfolina, 4-metilmorfolina
- 30 TEA = trietilamina
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 THP = tetrahidropiranilo
 TTF = hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N'*-tetrametilformamidinio

35 Esquemas de reacción

[0270] A menos que se especifique lo contrario, las variables de los esquemas son las definidas por la fórmula (I).

40 [0271] El esquema 1 describe la preparación de los compuestos de fórmula (74).

Esquema 1



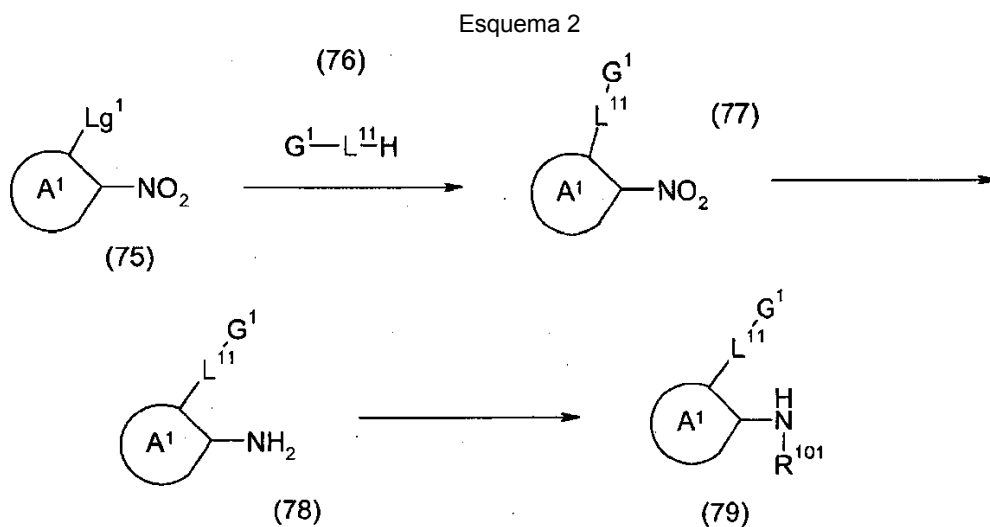
5 [0272] A^2 es heteroarilo, heterocicliheteroarilo fusionado o cicloalquilheteroarilo fusionado.

[0273] R^{100} y R^{101} , independientemente uno de otro, son sustituyentes como, pero no exclusivamente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, -alquilen-arilo, alquilen-cicloalquilo, y análogos.

10 [0274] K es halógeno o 1-imidazolilo.

[0275] La amina (71) se puede tratar con carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, fósgeno o un derivado de fósgeno como difósgeno o trifósgeno, en un solvente como DCM o DCE. Se puede utilizar DMAP como catalizador en esta reacción. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 0 °C y 100 °C. La mezcla de reacción se puede tratar después con el compuesto (73) y el todo se puede incubar a una temperatura entre 25 °C y 100 °C para obtener la urea (75). Se entiende también que (73) se puede tratar con el reactivo (72) en condiciones similares, seguido de tratamiento con la amina (71), para obtener (74).

20 [0276] El esquema 2 describe la preparación de los compuestos de fórmula (79).



[0277] L^{11} tiene el significado de L^1 en la fórmula (I), con la condición de que cuando L^{11} es -D-alquilenno-E-, -D-alqueniileno-E-, -D-alquiniileno-E-, -D-cicloalquilenno-E- o -D-heterocicliileno-E-, entonces D se elige entre -O- o -S-, y L^{11} no es -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- ni -C(=N-OR¹²)-

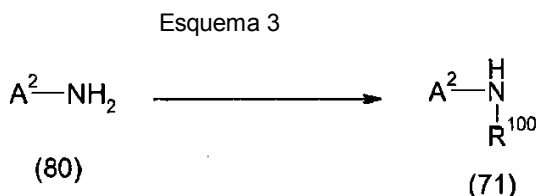
[0278] Lg^1 es un grupo saliente como F, Cl, Br o I.

[0279] R^{101} es un sustituyente como, pero no exclusivamente, H, alquilo, alqueniilo, alquiniilo, -alquilenno-arilo, alquilenno-cicloalquilo y análogos.

[0280] Un compuesto cíclico arilo o heteroarilo sustituido con nitro como (75) se puede tratar con (76) en presencia de una base como NaH o tert-butóxido de potasio, en un solvente como THF, DMF o NMP a una temperatura entre 0 °C y 100 °C, para obtener (77). El aducto resultante (77) se puede tratar con cloruro de estaño(II) en etanol u otro solvente alcohólico, a una temperatura entre 25 °C y 100 °C, en presencia de HCl acuoso, para obtener la amina (78). La amina (78) se puede tratar, si se desea, con un haluro de alquilo R^{101} - Lg^2 , en el que Lg^2 es un grupo saliente como Br, I o p-toluenosulfonato, y una base como DBU o hidruro de sodio, para obtener (79). Alternativamente, (78) se puede tratar con un reactivo R^{102} -C(O)- R^{103} , en el que R^{102} y R^{103} , independientemente uno de otro, son sustituyentes como, pero no exclusivamente, H, alquilo, alqueniilo, alquiniilo, -alquilenno-arilo, alquilenno-cicloalquilo y análogos, en presencia de un reductor como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, para obtener (79) en el que R^{101} debe ser entendido como R^{102} -C(H)(R^{103})-

[0281] Alternativamente, (78) se puede tratar con un reactivo R^{102} C(O)-OH en presencia de un deshidratante como EDC, para obtener una amida intermedia, que se puede reducir con un reactivo como DIBAL o LAH, en un solvente como THF, a una temperatura entre 0 °C y 80 °C, para obtener (71) en el que R^{102} se debe entender como -CH₂- R^{102} . Alternativamente, (79) cuando R^{101} es -CH₃ se puede preparar por tratamiento de (78) con un reactivo R^{102} -O-CO-Cl o R^{102} O-CO-O-CO-O- R^{102} , en presencia de una base como TEA o un álcali acuoso, para obtener un producto intermedio que se puede reducir como antes empleando DIBAL o LAH para dar (79). El compuesto (79) se puede emplear de la misma manera que el compuesto (73) de acuerdo con la química del esquema (1).

[0282] El esquema 3 describe la síntesis de un compuesto de fórmula (71).



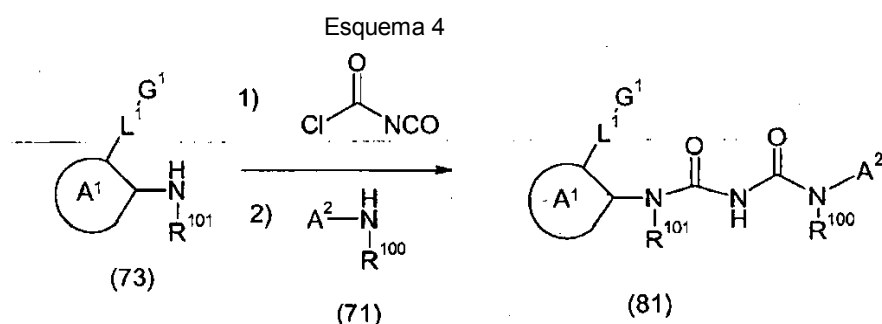
[0283] A^2 es un heteroarilo sustituido o no, un heterocicliiheteroarilo fusionado sustituido o no, o un cicloalquilheteroarilo fusionado sustituido o no.

[0284] R^{100} es un sustituyente como, pero no exclusivamente, H, alquilo sustituido o no, alqueniilo sustituido o no, alquiniilo sustituido o no, -alquilenno-arilo sustituido o no, -alquilenno-cicloalquilo sustituido o no, y análogos.

[0285] La amina (80) se puede tratar, si se desea, con un haluro de alquilo $R^{100}\text{-Lg}^2$, en el que Lg^2 es un grupo saliente como Br, I o p-toluenosulfonato, y una base como DBU o hidruro de sodio, para obtener (71). Alternativamente, (80) se puede tratar con un reactivo $R^{102}\text{-C(O)-R}^{103}$, en el que R^{102} y R^{103} , independientemente uno de otro, son sustituyentes como, pero no exclusivamente, H, alquilo, alqueno, alquino, -alqueno-arilo, alqueno-cicloalquilo y análogos, en presencia de un reductor como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, para obtener (71) en el que R^{100} debe ser entendido como $R^{102}\text{-C(H)(R}^{103}\text{)}$.

[0286] Alternativamente, (78) se puede tratar con un reactivo como $R^{102}\text{C(O)-Cl}$ y una base como TEA o $R^{102}\text{C(O)-OH}$ en presencia de un deshidratante como EDC, para obtener una amida intermedia, que se puede reducir después con un reactivo como DIBAL o LAH, en un solvente como THF, a una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $80\text{ }^\circ\text{C}$, para obtener (71) en el que R^{100} se debe entender como $\text{-CH}_2\text{-R}^{102}$. Alternativamente, (71) cuando R^{100} es -CH_3 se puede preparar mediante tratamiento de (78) con un reactivo $R^{102}\text{-O-C(O)-Cl}$ o $R^{102}\text{-O-C(O)-O-C(O)-O-R}^{102}$, en presencia de una base como TEA o un álcali acuoso, para obtener un producto intermedio que se puede reducir como antes empleando DIBAL o LAH para dar (71).

[0287] El esquema 4 describe la síntesis de un compuesto de fórmula (81).

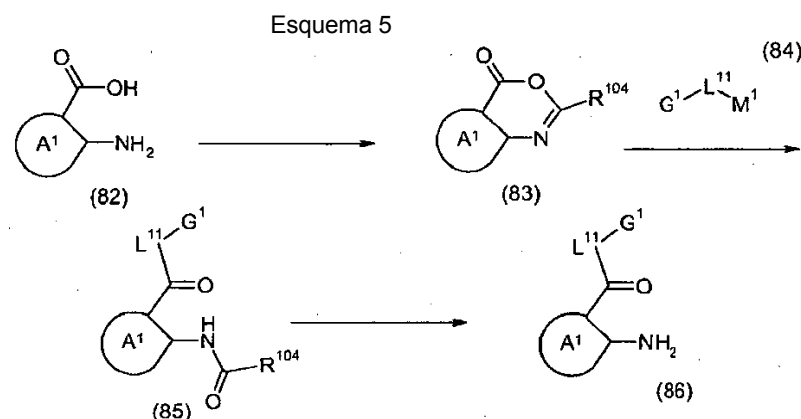


[0288] A^2 es un heteroarilo sustituido o no, un heterocicliheteroarilo fusionado sustituido o no, o un cicloalquiheteroarilo fusionado sustituido o no.

[0289] R^{100} y R^{101} son, independientemente uno de otro, sustituyentes como, pero no exclusivamente, H, alquilo sustituido o no, alqueno sustituido o no, alquino sustituido o no, -alqueno-arilo sustituido o no, -alqueno-cicloalquilo sustituido o no, y análogos.

[0290] La amina (73) se puede tratar con el reactivo isocianato de clorocarbonilo en presencia de una base como DIEA, en un solvente como THF, DCE o dioxano, a una temperatura entre $-60\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$. El producto intermedio así formado se puede tratar a una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $80\text{ }^\circ\text{C}$ con (71) para obtener (81).

[0291] El esquema 5 describe la preparación de un producto intermedio de fórmula (87).



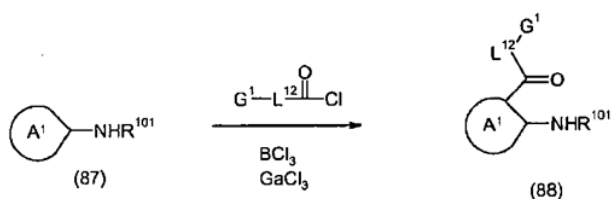
[0292] L^{11} es, en este caso, un grupo como un alqueno sustituido o no, o un enlace directo.

[0293] R^{104} es un sustituyente como, pero no exclusivamente, alquilo sustituido o no, arilo sustituido o no, alqueno sustituido o no, alquino sustituido o no, -alqueno-arilo sustituido o no, -alqueno-cicloalquilo sustituido o no, y análogos.

[0294] El ácido antranílico (82) se puede tratar con un cloruro de ácido R^{104} -CO-Cl en presencia de una base como TEA o un álcali acuoso para obtener una amida intermedia, que se puede tratar con un deshidratante como $POCl_3$ o $SOCl_2$ en un solvente como DCE, a una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $80\text{ }^\circ\text{C}$, para obtener (83). Se puede preparar un reactivo (84) derivado de un agente de metalación activo como el metal litio o magnesio y G^1 - L^{11} -Br o G^1 - L^{11} -I. Por ejemplo, cuando G^1 es arilo y L^{11} es un enlace directo, G^1 - L^{11} -Br se puede tratar con n-butillitio en un solvente como éter, a una temperatura entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $0\text{ }^\circ\text{C}$, para obtener el reactivo (84) en el que M^1 es Li. (84) se puede tratar con (83) en un solvente como THF, a una temperatura entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$, para obtener (85). La amida (85) se puede tratar con un álcali acuoso en un solvente como etanol, a una temperatura entre $25\text{ }^\circ\text{C}$ y $100\text{ }^\circ\text{C}$, para obtener (86).

[0295] El esquema 6 describe la síntesis alternativa de un compuesto de fórmula (88).

Esquema 6

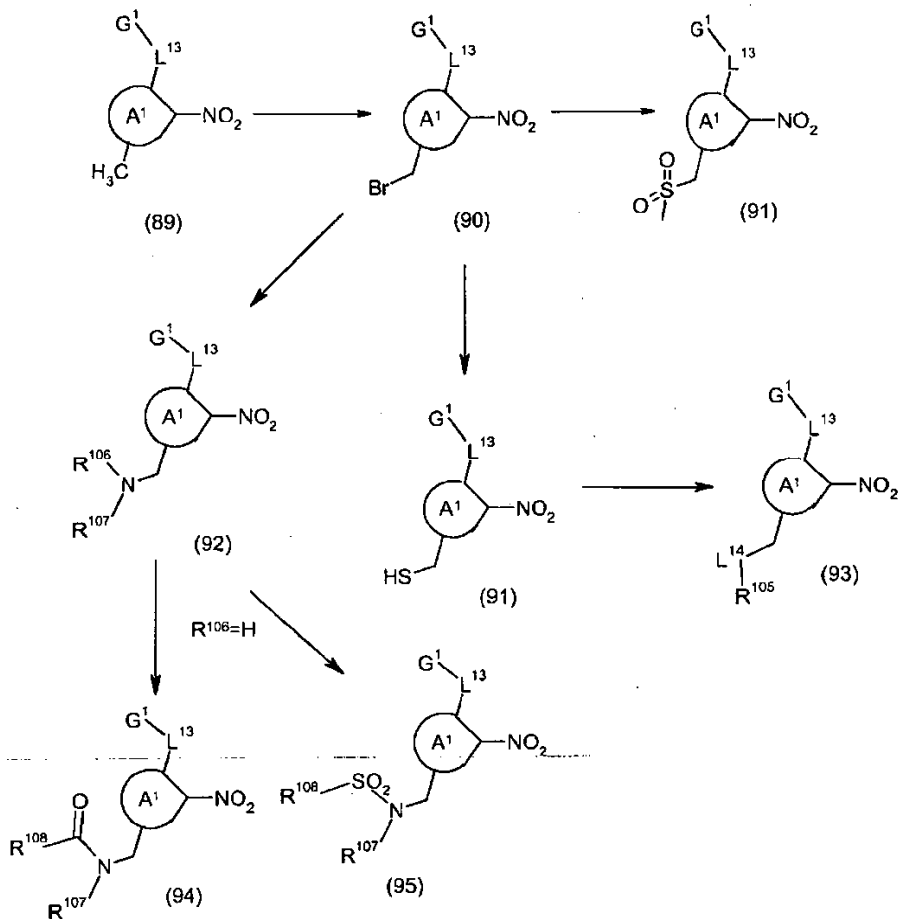


[0296] L^{12} es, en este caso, un grupo como, pero no exclusivamente, un alquileo sustituido o no, un cicloalquileo sustituido o no, o un enlace directo.

[0297] Un compuesto amina (87) se puede tratar con un cloruro de ácido u otro haluro de ácido, en presencia de tricloruro de boro, a una temperatura entre $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de tratamiento con cloruro de galio (III) y clorobenceno y calentamiento a una temperatura entre $50\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$, para obtener (88).

[0298] El esquema 7 describe la síntesis de productos intermedios de las fórmulas (91), (92), (93), (94) y (95).

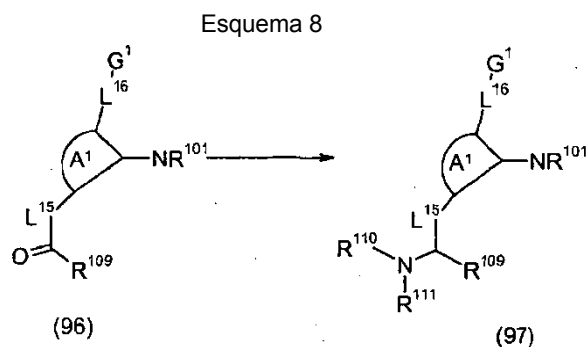
Esquema 7



[0299] L^{13} es un grupo como oxígeno, o puede ser un grupo ampliamente definido como para L^{12} y L^{11} . R^{106} , R^{107} y R^{108} son grupos como, pero no exclusivamente, alquilo sustituido o no, -alquileo-arilo sustituido o no, o H.

5 [0300] El nitrotolueno (89) se puede bromar con un reactivo como N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono para obtener el bromuro intermedio (90). El grupo metilo de (89) también puede ser un grupo alquilo más elaborado con hidrógeno(s) en el carbono adyacente a A^1 . El bromuro (90) se puede tratar con metanosulfonato de sodio para obtener el producto intermedio (91) y con aminas primarias o secundarias para obtener el producto intermedio (92). Alternativamente, los grupos R^{106} y R^{107} del compuesto $R^{106}R^{107}NH$ se pueden tomar juntos para constituir un grupo heteroarilo o heterociclilo, y el tratamiento de (90) con dicho compuesto en presencia de una base como tert-butóxido de potasio produce (92) en el que los grupos R^{106} y R^{107} se toman juntos para constituir un grupo heteroarilo o heterociclilo. Alternativamente, (90) se puede tratar con tiolacetato de sodio, seguido de hidrólisis con un álcali acuoso, para obtener el tiol (91). A partir de (91), se pueden preparar varios compuestos. Por ejemplo, el tratamiento de (91) con un alquilante como un bromuro de alquilo en presencia de una base como hidruro de sodio produce (93) en el que L^{14} es S y R^{105} es alquilo. La oxidación de esta especie con un reactivo como ácido m-cloroperbenzoico puede producir el compuesto en el que L^{14} es $-SO_2-$. El compuesto (92) en el que R^{106} es H se puede tratar con un compuesto $R^{108}SO_2Cl$ en presencia de una base como piridina para preparar (95). Alternativamente, (92) en el que R^{106} es H se puede tratar con un ácido carboxílico $R^{108}COOH$ en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos como diciclohexilcarbodiimida para preparar (94).

20 [0301] El esquema 8 describe la síntesis de compuestos de fórmula (97).



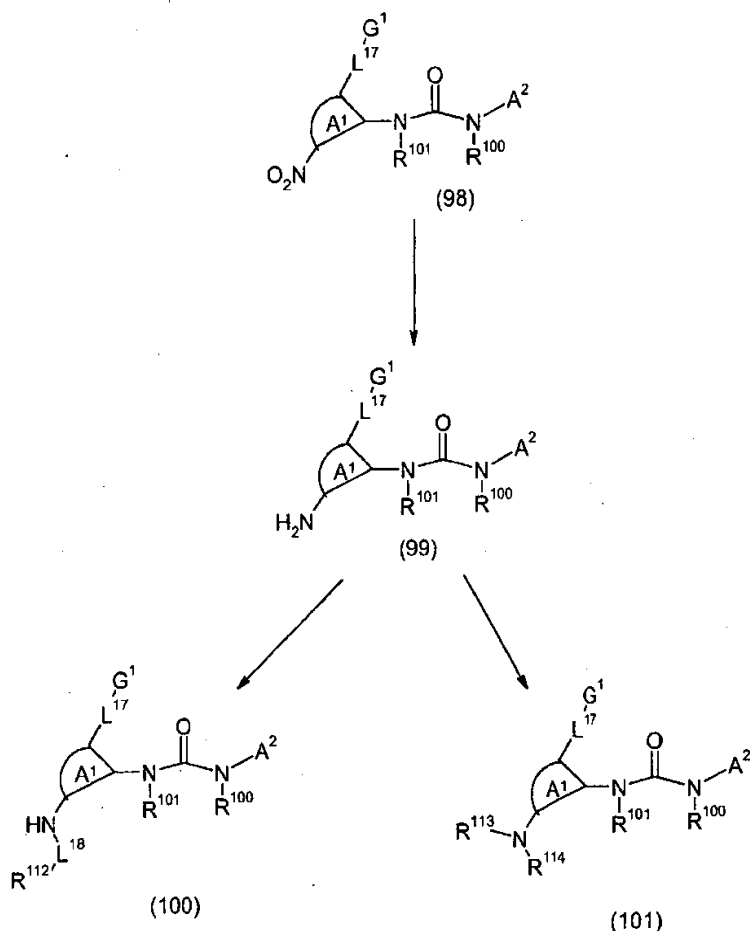
25 [0302] L^{16} es oxígeno. G^1 y L^{16} , en este caso, preferentemente no contienen grupos cetona, aldehído ni amina primaria o secundaria.

30 [0303] R^{109} , R^{110} y R^{111} son grupos como, pero no exclusivamente, alquilo sustituido o no, H, o alquileo-arilo sustituido o no. R^{110} y R^{111} pueden opcionalmente tomarse juntos para constituir un anillo heterocíclico.

[0304] Las ureas de fórmula (91) se pueden aminor reductoramente empleando aminas $R^{110}NHR^{111}$ y un reactivo como triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente como 1,2-dicloroetano en presencia o ausencia de ácido acético para obtener compuestos de fórmula (92).

35 [0305] El esquema 9 describe la síntesis de compuestos de las fórmulas (100) y (101).

Esquema 9



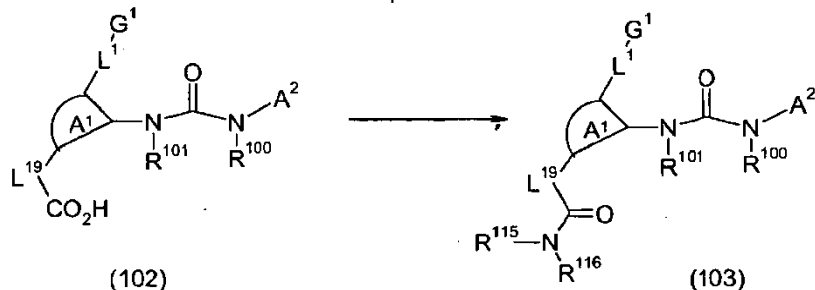
[0306] L¹⁷ es un grupo carbonilo o sulfonilo.

5

[0307] Las nitrofenilureas (98) se pueden reducir a derivados de anilina de fórmula (99). El tratamiento del producto intermedio (99) con cloruros de ácido o cloruros de sulfonilo puede producir compuestos de fórmula (100). La alquilación del producto intermedio (99) usando aldehídos o cetonas en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio produce (101). Alternativamente, (99) se puede tratar con haluro de dialquilo y una base como DIEA para obtener (101) en el que R¹¹³ y R¹¹⁴ y el nitrógeno al cual están unidos constituyen un anillo.

10

Esquema 10



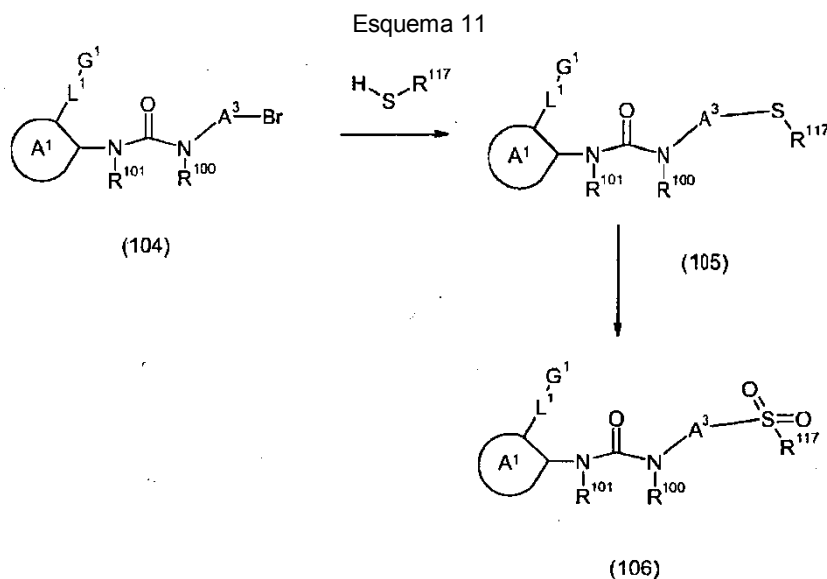
15

[0308] L¹⁹ en este caso es un grupo como un alqueno sustituido o no. R¹¹⁵ y R¹¹⁶ son independientemente, grupos como alquilo sustituido o no, alqueno-arilo sustituido o no, o H. Alternativamente, R¹¹⁵ y R¹¹⁶ se pueden tomar juntos para constituir un anillo heterocíclico.

20

[0309] El ácido (102) se puede acoplar con una amina R¹¹⁵NHR¹¹⁶ en presencia de un agente de acoplamiento como dicitohexilcarbodiimida en un solvente como THF o diclorometano para obtener (103).

[0310] Esquema 11

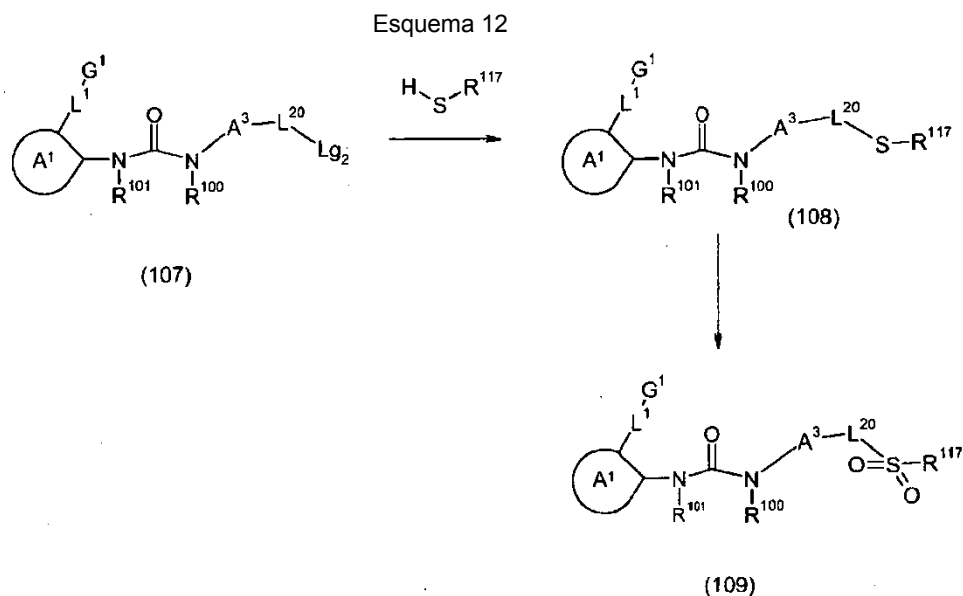


5 [0311] A³ es un grupo como heteroarileno sustituido o no, heterocicliiheteroarileno fusionado sustituido o no, o cicloalquilheteroarileno fusionado sustituido o no.

[0312] R¹¹⁷ es un grupo como alquilo sustituido o no, alquilen-arilo sustituido o no, arilo sustituido o no, o heteroarilo sustituido o no.

10 [0313] El compuesto (104) se puede tratar con un reactivo tiol en presencia de una base como DIEA a una temperatura entre 50 °C y 150 °C para obtener el tioéter (105). (105) se puede oxidar con un reactivo oxidante como ácido m-cloroperbenzoico en un solvente como diclorometano para obtener la sulfona (106). Cuando se emplea un solo equivalente del oxidante, se puede obtener el sulfóxido. Cuando se emplean 2 o más equivalentes del oxidante, se obtiene la sulfona.

15 [0314] El esquema 12 describe la síntesis de los compuestos de fórmula (109).



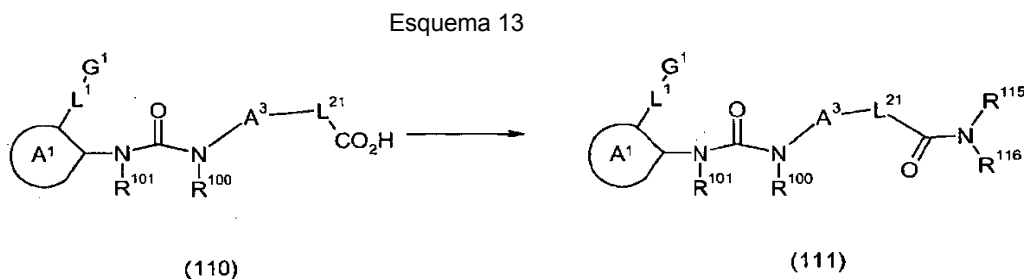
20 [0315] A³ es un grupo como heteroarileno sustituido o no, heterocicliiheteroarileno fusionado sustituido o no, o cicloalquilheteroarileno fusionado sustituido o no.

25 [0316] L²⁰ en este caso es un grupo como un alquilen sustituido o no. R¹¹⁷ es un grupo como alquilo sustituido o no, alquilen-arilo sustituido o no, arilo sustituido o no, o heteroarilo sustituido o no. Lg₂ es un grupo saliente como cloruro, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

[0317] El compuesto (107) en el que Lg_2 es metanosulfonato se puede sintetizar a partir del precursor en el que Lg_2 es hidroxilo mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en presencia de piridina. Después (107) se puede tratar con un reactivo tiol en presencia de una base como DIEA, tert-butóxido de potasio o hidruro de sodio, para obtener el producto de desplazamiento (108). El producto tioéter (108) se puede oxidar al sulfóxido o la sulfona (109) como se describió en el esquema 11.

[0318] El esquema 13 describe la síntesis de los compuestos de fórmula (111).

10



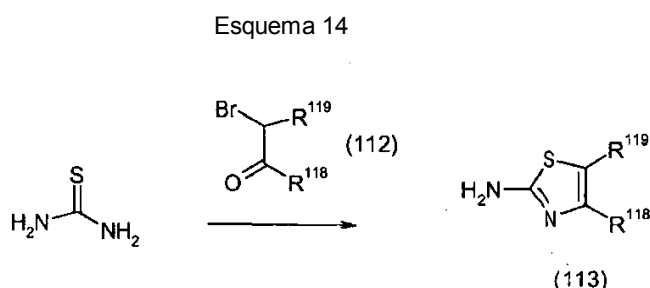
15

[0319] L^{21} en este caso es un grupo como un alquileo. R^{115} y R^{116} pueden tener el significado indicado previamente, o pueden ser, independientemente, grupos como alquilo sustituido o no, alquileo-arilo sustituido o no, arilo sustituido o no, H, o heteroarilo sustituido o no. A^3 es un grupo como heteroarileno sustituido o no, heterocicliheteroarileno fusionado sustituido o no, o cicloalquilheteroarileno fusionado sustituido o no.

20

[0320] El ácido (110) se puede acoplar con una amina $R^{115}NHR^{116}$ en presencia de un agente de acoplamiento como dicitohexilcarbodiimida para obtener (111).

[0321] El esquema 14 describe una síntesis de productos intermedios de fórmula (113).



25

[0322] R^{118} y R^{119} pueden ser, independientemente, grupos como alquilo sustituido o no, alquileo-arilo sustituido o no, arilo sustituido o no, H, o heteroarilo sustituido o no.

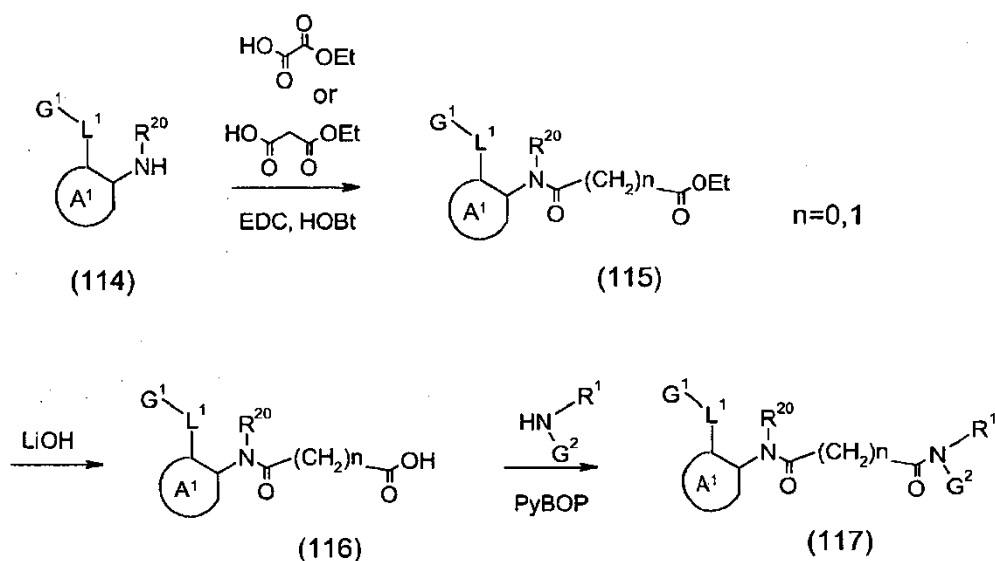
30

[0323] La tiourea se puede condensar con el compuesto bromo carbonilo (112) en presencia o ausencia de una base suave como carbonato de potasio o trietilamina, en un solvente como etanol, a una temperatura entre 25 °C y 120 °C, para obtener (113). Se puede llegar al compuesto de bromo (112) por diversos métodos conocidos en el área. Por ejemplo, la bromación de la cetona con hidrottribromuro de pirrolidinio en THF o N-bromosuccinimida en THF en presencia de una base suave como carbonato de potasio produce (112).

35

[0324] El esquema 15 describe la síntesis de productos intermedios de fórmula (117).

Esquema 15



- [0325] El esquema 15 muestra la ruta de síntesis de diamidas del tipo (117), en las que A^1 , L^1 , R^{20} , R^1 , G^1 , G^2 son las definidas en la fórmula (I). La amina (114) se puede acoplar con un éster oxálico o malónico activado utilizando EDC/HOBT para dar la amida (115). La desprotección del éster t-butílico de B se hace con hidróxido de litio para dar el ácido carboxílico (116), que se puede acoplar usando reactivos de acoplamiento de amida estándar (por ej. PyBOP) para dar diamidas del tipo (117).
- [0326] Los productos intermedios de los esquemas anteriores pueden estar sustituidos con grupos amino, hidroxilo o carboxilo que pueden requerir protección y desprotección durante el transcurso de la preparación de los compuestos de los ejemplos.
- [0327] "Protección de amino" se refiere a los sustituyentes del grupo amino empleados comúnmente para bloquear o proteger la funcionalidad amino mientras reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores de amino incluyen el grupo formilo, el grupo tritilo, el grupo ftalimido, el grupo tricloroacetilo, los grupos cloroacetilo, bromoacetilo y yodoacetilo, grupos protectores tipo uretano como benciloxicarbonilo, 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, 2-(4-xenil)iso-propoxicarbonilo, 1,1-difenilet-1-iloxicarbonilo, 1,1-difenilprop-1-iloxicarbonilo, 2-fenilprop-2-iloxicarbonilo, 2-(p-toluil)prop-2-iloxicarbonilo, ciclopentaniloxicarbonilo, 1-metilciclopentaniloxicarbonilo, ciclohexaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-(4-toluisulfonil)etoxicarbonilo, 2(metilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfino)etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo ("Fmoc"), t-butoxicarbonilo ("BOC"), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-bencisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 4-(deciloxi)benciloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonilo y análogos; el grupo benzoilmetilsulfonilo, el grupo 2-(nitro)fenilsulfonilo, el grupo óxido de difenilfosfina y grupos protectores de amina similares. La especie del grupo protector de amino empleado no es crucial en la medida en que el grupo amino derivatizado sea estable para la condición de la reacción o las reacciones siguientes en otras posiciones del compuesto de fórmula (I) y pueda ser eliminado en el momento deseado sin alterar el resto de la molécula. Los grupos protectores de amino preferidos son los grupos aliloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo y tritilo. Los grupos protectores de amino similares utilizados en el campo de la cefalosporina, la penicilina y los péptidos también son abarcados por los términos anteriores. Otros ejemplos de grupos aludidos por los términos anteriores son descritos por J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, y T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981. La expresión relacionada "amino protegido" define un grupo amino sustituido con un grupo protector de amino como los mencionados antes.
- [0328] "Protección de hidroxilo" se refiere a los sustituyentes del grupo alcohol empleados comúnmente para bloquear o proteger la funcionalidad alcohol mientras reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores de alcohol incluyen el grupo 2-tetrahidropiranilo, el grupo 2-etoxietilo, el grupo tritilo, el grupo tricloroacetilo, los grupos bloqueadores tipo uretano como benciloxicarbonilo, y el grupo trialquilsililo,

cuyos ejemplos son trimetilsililo, tert-butildimetilsililo, fenildimetilsililo, triisopropilsililo y t-hexildimetilsililo. La elección del grupo protector de alcohol empleado no es crucial en la medida en que el grupo alcohol derivatizado sea estable para la condición de la reacción o las reacciones siguientes en otras posiciones del compuesto de fórmula (I) y pueda ser eliminado en el momento deseado sin alterar el resto de la molécula. Otros ejemplos de grupos aludidos por los términos anteriores son descritos por J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, y T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981. La expresión relacionada "hidroxilo protegido" o "alcohol protegido" define un grupo hidroxilo sustituido con un grupo protector de hidroxilo como los mencionados antes.

[0329] "Protección de carboxilo" se refiere a los sustituyentes del grupo carboxilo empleados comúnmente para bloquear o proteger la funcionalidad -OH mientras reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores de alcohol incluyen el grupo 2-tetrahidropiraniilo, el grupo 2-etoxietilo, el grupo tritilo, el grupo alilo, el grupo trimetilsililetoximetilo, el grupo 2,2,2-tricloroetilo, el grupo bencilo y el grupo trialkilsililo, cuyos ejemplos son trimetilsililo, tert-butildimetilsililo, fenildimetilsililo, triisopropilsililo y t-hexildimetilsililo. La elección del grupo protector de carboxilo empleado no es crucial en la medida en que el grupo alcohol derivatizado sea estable para la condición de la reacción o las reacciones siguientes en otras posiciones del compuesto de fórmula (I) y pueda ser eliminado en el momento deseado sin alterar el resto de la molécula. Otros ejemplos de grupos aludidos por los términos anteriores son descritos por J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, y T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981. La expresión relacionada "carboxilo protegido" define un grupo carboxilo sustituido con un grupo protector de carboxilo como los mencionados antes.

Ejemplos

25 Procedimiento general A: Preparación de 1-ariloxi-2-nitrobenzenos, 1-arilsulfanil-2-nitrobenzenos y 2-ariloxi-3-nitropiridinas

[0330] A una solución de *t*-butóxido de potasio (0.62 g, 5.5 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le agregó un fenol, arilmercaptano o 2-mercaptopiridina (5.5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se le agregó un derivado de 1-fluoro-2-nitrobenzeno o 2-bromo-3-nitropiridina (5.0 mmol) y el contenido se calentó a 80 °C durante 12 h. El contenido se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó (NaOH dil., agua, solución saturada de cloruro de sodio), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. En general, los productos deseados fueron >90% puros y se usaron como tales en manipulaciones posteriores.

35 Procedimiento general B: Preparación de 2-ariloxianilinas, 2-arilsulfanilanilinas y 3-amino-2-ariloxipiridinas

[0331] El 2-sustituido-1-nitrobenzeno crudo del procedimiento A se disolvió en etanol (10 ml). A esta solución se le agregaron cloruro de estaño (II) anhidro (3.8 g, 20 mmol) y HCl conc. (0.2 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 10 h, se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con agua (100 ml), se neutralizó hasta pH 8-9. A la suspensión se le agregó acetato de etilo (40 ml), se agitó durante 5 min y se filtró a través de celite. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener la anilina deseada con un rendimiento de 60-70%. En general, las anilinas deseadas fueron >85% puras (LC-MS) y se usaron como tales en manipulaciones posteriores.

45 Procedimiento general C para la preparación de 2-ariloxianilinas y 2-arilsulfanilanilinas

[0332] El 2-sustituido-1-nitrobenzeno crudo (~5 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le agregó 10% de paladio sobre carbón (300 mg) y el matraz se evacuó. El matraz se llenó con hidrógeno con ayuda de un balón y el contenido se agitó toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró para obtener la anilina deseada (>90% de pureza por LC-MS).

Procedimiento general D: Preparación de urea

55 [0333] Una mezcla de 1,1'-carbonildiimidazol (98 mg, 0.6 mmol), 2-aminoheteroareno (0.6 mmol) y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (5 mg) en dicloroetano (5 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó solución de una anilina sustituida (0.5 mmol) en dicloroetano (2 ml). La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 10 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂ después 10-30% de acetato de etilo en CH₂Cl₂) para obtener la urea deseada con un rendimiento de 60-80%.

Procedimiento general E: Preparación de urea

[0334] Una mezcla de isocianato (0.5 mmol) y 2-aminoheteroareno (0.5 mmol) en dicloroetano (4 ml) se calentó a 80

°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂ después 10-30% de acetato de etilo en CH₂Cl₂) para obtener la urea deseada con un rendimiento de 60-80%.

5 Procedimiento general F: Preparación de 2-ariloxi-1-nitrobenzenos

10 [0335] A una solución de *t*-butóxido de potasio (0.62 g, 5.5 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le agregó un fenol (5.5 mmol) a -10 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó un derivado de fluoro-1-nitrobenzeno (5.0 mmol) a -10 °C y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El contenido se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó (NaOH dil., agua, solución saturada de cloruro de sodio), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar los productos deseados con una pureza >90% por LC-MS que se usaron como tales en el paso siguiente.

15 Procedimiento general G: Preparación de 1-alcoxi-2-nitrobenzenos

20 [0336] A una suspensión de NaH (60%, 0.20 g, 5.0 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le agregó gota a gota un alcohol (5.0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se le agregó 1-fluoro-2-nitrobenzeno (5.0 mmol) y el contenido se calentó a 60 °C durante 12 h. El contenido se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó (NaOH dil., agua, solución saturada de cloruro de sodio), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. En general, los productos deseados fueron >90% puros (LC-MS) y se usaron como tales en manipulaciones posteriores.

25 Procedimiento general H: Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula general I que contienen una porción urea en el núcleo central

30 [0337] Se disolvió un equivalente de una anilina mono- di- o tri-sustituida en un solvente orgánico como acetato de etilo, tolueno o diclorometano y se agregó clorhidrato disuelto en un solvente orgánico como acetato de etilo, tolueno o diclorometano. La mezcla se concentró al vacío para dar el clorhidrato de la anilina. El residuo se disolvió o suspendió en un solvente orgánico aprótico como tolueno o diclorometano y se le agregó un exceso (por ej. 2 a 5 equivalentes) de difósgeno u otro fósgeno equivalente. La mezcla se dejó a temperatura ambiente o se calentó (hasta la temperatura de reflujo del solvente) durante 5 a 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo intermedio se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

35 [0338] El isocianato intermedio crudo se disolvió en un solvente orgánico como acetato de etilo, tolueno, diclorometano, dioxano, DMSO o DMF y se le agregó un equivalente de una amina heterocíclica. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente o se calentó hasta que tuvo lugar la reacción. La temperatura de reacción dependerá de la reactividad del isocianato y de la nucleofilicidad de la amina y se puede seguir usando HPLC o TLC. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente orgánico como acetato de etilo, tolueno o diclorometano y la mezcla se extrajo con agua. El producto se purificó usando procedimientos estándar como los descritos en el área o como se ejemplifica a continuación.

40 Procedimiento general H1: Preparación de amidas a partir de ácidos carboxílicos preparados utilizando el procedimiento H:

45 [0339] Un equivalente de un ácido aminotiazol-4-ilcarboxílico N-sustituido o un ácido aminotiazol-4-ilacético N-sustituido preparando utilizando el procedimiento general H se disolvió en un solvente orgánico como 1,2-dicloropropano, dimetilformamida o una mezcla de dos solventes orgánicos como una mezcla de 1,2-dicloropropano y dimetilformamida. Se agregó un equivalente de PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 20 minutos seguido de la adición de dos equivalentes de una amina adecuada y DIPEA (diisopropiletilamina), y la mezcla se dejó en reposo durante toda la noche.

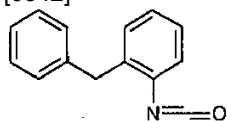
50 [0340] La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo utilizando un procedimiento de lavado general como un lavado dos veces con agua, dos veces con HCl 4 N, una vez con agua, dos veces con bicarbonato de sodio saturado al 50%, y tres veces con agua. El solvente orgánico se evaporó al vacío para dar un producto amorfo. El producto se purificó por recristalización en un solvente orgánico como éter dietílico o por HPLC (por ej. un Waters Deltaprep 4000).

55 [0341] En el caso de los productos aislados que contenían una funcionalidad éster de ácido carboxílico, el grupo éster se pudo hidrolizar al ácido correspondiente disolviendo el compuesto en etanol al 96% y agregando NaOH 2 N. La mezcla se dejó en reposo durante cierto tiempo (por ej. 2 horas) mientras el metanol se evaporaba al vacío, se agregaba agua, y el pH se ajustaba a ácido con HCl 2 N. La mezcla se extrajo con un solvente orgánico como acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío para dar un producto amorfo.

60 Procedimiento general H2: Preparación de isocianatos intermedios:

Isocianato de 2-bencilfenilo

[0342]



5

[0343] Se disolvió 2-bencilanilina (2.0 g, 11 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y se agregó clorhidrato en acetato de etilo (3 N, 5 ml). Después de 2 horas se eliminó el solvente orgánico al vacío para dar un residuo sólido. Se agregó tolueno (50 ml), después difósgeno (2.2 g, 33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas. Se eliminó el solvente y el exceso de difósgeno al vacío para dar un aceite residual que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

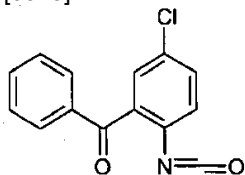
10

[0344] Los isocianatos siguientes se prepararon empleando el mismo procedimiento utilizado para la preparación de isocianato de bencilfenilo:

15

(5-Cloro-2-isocianatofenil)fenil metanona

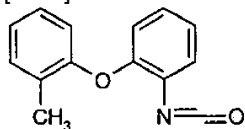
[0345]



20

Isocianato de 2-(2-metilfenoxi)fenilo

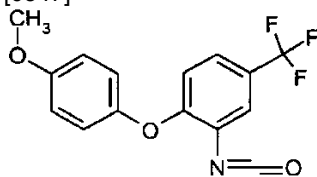
[0346]



25

Isocianato de 2-(4-metoxifenoxi)-5-(trifluorometil)fenilo

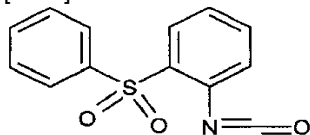
[0347]



30

Isocianato de 2-(fenilsulfonyl)fenilo

[0348]



35

Procedimiento general I: Preparación de 2-acil anilinas

[0349] Una solución de tricloruro de boro 1 M en diclorometano (110 mL, 0.11 mol) se enfrió hasta -20 °C. A esta solución se le agregó una solución de anilina (0.1 mol) en diclorometano (100 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se volvió a enfriar hasta -20 °C. Se le agregó alquil nitrilo (0.1 mol) en el transcurso de 5 min, seguido de solución 1 M de GaCl₃ (anhidro) (100 mL, 0.1 mol) en diclorometano. A esta solución se le agregó clorobenceno (300 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Después de ser enfriada hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada (1 L) y se agitó durante 3 h. Se separó la

40

capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 400 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (4 x 500 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (2 x 500 mL) y se secó en Na₂SO₄ anhidro. Después la capa acuosa se basificó hasta pH 7.5 con Na₂CO₃ y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 400 mL). La capa orgánica se lavó con agua (4 x 500 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (2 x 500 mL) y se secó en Na₂SO₄ anhidro. Se combinaron ambas capas orgánicas y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna con hexanos-acetato de etilo (9:1) como eluyente, para dar las 2-amino-alkilfenonas con un rendimiento de 10-50%.

Procedimiento general J: Preparación de ácidos a partir de ésteres

[0350] Se disolvió el éster (1 mmol) en una mezcla 1:1 de THF y metanol (5 mL). A esta solución se le agregó solución de LiOH 2 M (2 mL, 4 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 10 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl hasta pH 6.0 y el ácido precipitado se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en rendimiento casi cuantitativo.

Procedimiento general K: Preparación de amidas

[0351] Una mezcla de ácido (0.5 mmol) y HBTU (0.5 mmol) se disolvió en DMF anhidra (2 mL). A esta solución se le agregó DIEA (0.6 mmol) y se agitó durante 2-3 minutos. Se agregó una solución de alquilamina (0.5 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de ácido cítrico (5 mL), NaHCO₃ (2 x 10 mL), agua (2 x 0 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (2 x 10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar la amida deseada. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂ después 10-50% de acetato de etilo en CH₂Cl₂) para proporcionar la amida con un rendimiento de 50-75%.

Procedimiento general L: Preparación de sulfonamidas/amidas

[0352] A una solución de ácido (1.0 mmol) y DIEA (1.5 mmol) en THF anhidro (20 mL) se le agregó difenilfosforil azida (1.5 mmol) y se calentó a reflujo durante 8-12 horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío para dar isocianato crudo. A este producto crudo se le agregó HCl diluido (1.2 M, 20 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con Na₂CO₃ y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (1 x 30 mL), se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró al vacío para dar la amina deseada. Esta amina cruda (1.0 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de arilo/alquilsulfonilo (1 mmol) y Et₃N (2 mmol) para dar las sulfonamidas deseadas. Las amidas se prepararon como se describió en el procedimiento K. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice [hexanos:EtOAc/MeOH (70:30:0 a 5:90:5)] para proporcionar las sulfonamidas deseadas con un rendimiento de 20-30%.

Procedimiento general M: Preparación de bis-ureas o carbamatos

[0353] Una mezcla de ácido (1.0 mmol) y DIEA (1.5 mmol) se disolvió en THF anhidro o CH₃CN (30 mL). Después se agregó difenilfosforil azida (1.5 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8-12 horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío para dar isocianato crudo. A este producto crudo se le agregaron las aminas o los alcoholes deseados (2.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la mezcla de reacción se concentró al vacío. Luego la mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc 70:30 a 10:90) para proporcionar las bis-ureas o los carbamatos deseados con un rendimiento de 30-45%.

Procedimiento general N: Preparación de alcoholes

[0354] A una solución de acetato de etil-2-amino-4-tiazolilo o carboxilato de etil-2-amino-4-tiazolilo (100 mmol) en THF anhidro (100 mL) se le agregó borohidruro de litio (200 mmol, solución 2.0 M en THF) a -10 °C, se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 8-10 h. Después la mezcla se concentró al vacío. Se agregó metanol (200 mL) para desactivar el exceso de borohidruro de litio y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice para obtener el aminoalcohol.

[0355] A este aminoalcohol crudo (100 mmol) e imidazol (500 mmol) en DMF anhidra (50 mL) se le agregó cloruro de *tert*-butildimetilsililo (500 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después la mezcla de reacción se lavó con agua (5 x 100 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (2 x 100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el aminoalcohol protegido con TBS.

[0356] El aminoalcohol protegido con TBS (50 mmol) se sometió a formación de urea siguiendo el procedimiento general D para dar la urea deseada. Esta urea cruda (25 mmol) se trató después con TBAF (50 mmol, solución 1.0

M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron (agua), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc 70:30 a 10:90) para obtener el alcohol deseado con un rendimiento de 70-80%.

5

Procedimiento general O: Preparación de aminas por aminación reductora

[0357] Al aldehído (0.11 mmol) en dicloroetano o THF (5 mL) se le agregó la amina respectiva (0.11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta solución se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (sílice, 2-8% de MeOH en DCM) para obtener el producto deseado con un rendimiento de 30-50%.

10

Procedimiento general P: Preparación de ariléteres por la reacción de Mitsunobu

15

[0358] A una solución de 1-[2-(ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-3-[4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-2-il]-urea (0.268 mmol), fenol (0.536 mmol) y trifetilfosfina (0.268 mmol) en THF (2 mL) se le agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0.268 mmol) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10-50% EtOAc/hexano) para dar el producto deseado con un rendimiento de 28-40%.

20

Procedimiento general Q: Síntesis de 1-(2-ciclopentanoil-4-metil-fenil)-3-(5-alquiltio-2-tiazolil)ureas

[0359] Una mezcla de 1-(2-ciclopentanoil-4-metil-fenil)-3-(5-bromo-2-tiazolil)urea (1 mmol), alquiltiol (2 mmol) y DIEA (2 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (1 x 30 mL), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que contenía 1-(2-ciclopentanoil-4-metil-fenil)-3-(5-alquiltio-2-tiazolil)urea junto con 1-(2-ciclopentanoil-4-metil-fenil)-3-(tiazol-2-il)urea. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH_2Cl_2 después 5-20% de acetato de etilo en CH_2Cl_2) para obtener el producto deseado con un rendimiento de 25-35%.

25

30

[0360] Se adoptó el mismo procedimiento para la síntesis de 1-(2-ciclopentanoil-4-metilfenil)-3-(5-ariltio-2-tiazolil)ureas. Los productos crudos se purificaron por cromatografía en columna (sílice, CH_2Cl_2 después 5-20% de acetato de etilo en CH_2Cl_2 y 2% de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el producto deseado con un rendimiento de 25-35%.

35

Procedimiento general R: Oxidación de tiazolil ureas, alquil y ariltio sustituidas

[0361] Se disolvió tiazolil urea alquil o ariltio sustituida (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. A esta solución se le agregó m-cpba (133 mg, 0.75 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h y se diluyó con CH_2Cl_2 (30 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (2 x 20 mL), agua (3 x 20 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (1 x 20 mL), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH_2Cl_2 después 5-20% de acetato de etilo en CH_2Cl_2 y 2% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar la alquil o aril sulfona deseada con un rendimiento de 60-80%.

45

Procedimiento general S: Preparación de 2-amino arilfenonas

[0362] A una solución de ácido 2-aminobenzoico (10 mmol) en THF se le agregó cloruro de benzoilo (2.8 g, 20 mmol) seguido de piridina (1.58 g, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La 2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona formada se filtró y el residuo se lavó con agua y se secó en un desecador al vacío.

50

[0363] A una solución de 2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (5 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) se le agregó una solución 1 N de bromuro de aril magnesio en THF (5 mL) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió en agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y se lavó con agua (3 x 50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (1 x 50 mL), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró al vacío para obtener N-(2-benzoil-fenil)-benzamida con un rendimiento de 60-70%.

55

[0364] A una solución de N-(2-benzoil-fenil)-benzamida cruda (2 mmol) en THF (10 mL) se le agregó una solución de NaOH 10 N (5 mL) y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL) y, solución saturada de cloruro de sodio (1 x 50 mL), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se concentró al vacío para dar 2-amino arilfenona. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, hexanos después 5-20% de acetato de etilo) para obtener el producto deseado con un rendimiento de 28-40%.

60

Procedimiento general T: Preparación de amidas/sulfonamidas

[0365] A una solución de amina (0.5 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó trietilamina (1 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó gota a gota ácido clorhídrico o cloruro de sulfonilo (0.5 mmol) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna [sílice, DCM:acetato de etilo (80:20 a 20:80)] para producir las amidas o sulfonamidas deseadas, respectivamente.

Procedimiento general U: Preparación de hidantoinas a partir de aminoácidos:

[0366] A una solución de Boc-Gly-resina de Merrifield (1.2 g, 0.96 mmol) se le agregó ácido trifluoroacético (5 ml, 20% en DCM), después la resina se lavó con tres ciclos de DMF, metanol y DCM. A esta resina en DCM (20 mL) se le agregó lentamente fósgeno (10 mL, 20% en tolueno, 2.0 mmol) y trietilamina (0.56 ml, 4.0 mmol) a -20 °C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. El exceso de fósgeno se lavó con tres ciclos de DCM. A esta resina en DCM (20 mL) se le agregó 1-(4-aminometil-tiazol-2-il)-3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-urea (0.9 g, 2.5 mmol) en DCM (10 mL) y la mezcla de reacción se colocó en un agitador y se hizo reaccionar durante 4 h para dar la urea correspondiente. Después la resina se lavó con tres ciclos de DMF, metanol y DCM, y se secó durante 2 h. A la resina se le agregó trietilamina (10 mL, solución al 20% en THF) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener hidantoinas con un rendimiento general de 60-75%.

Procedimiento general V: Preparación de análogos de 2-aminotiazol específicos:

[0367] A una solución de 1,3-dicloroacetona, 1,3-dibromoacetona, 1-acetoxi-3-cloroacetona, bromomalonaldehído o 1,4-dibromobutan-2,3-diona (100 mmol) en metanol (100 ml) se le agregó tiourea (7.6 g, 100 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar los productos deseados con un rendimiento casi cuantitativo.

[0368] Se hizo reaccionar 4-clorometil-tiazol-2-ilamina (172 mg, 1.0 mmol) con ariltioles (2 mmol) y DIEA (2 mmol) en THF (5 mL) siguiendo el procedimiento general Z. Estos productos intermedios se acoplaron con CDI y 2-amino-5-metil-fenil)-ciclopentil-metanona (203 mg, 1.0 mmol) siguiendo el procedimiento general D.

Procedimiento general W: Preparación de alquilamino nitrobenzenos

[0369] Se calentaron derivado de 1-fluoro-2-nitrobenzeno (5.0 mmol) y una amina (10 mmol) en THF (25 mL) a 60 °C durante 12 h. El contenido se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó (agua, solución saturada de cloruro de sodio), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (25 mL) y se sometió a reducción siguiendo el procedimiento general C. En general, los productos deseados fueron >90% puros y se usaron como tales en manipulaciones posteriores.

Procedimiento general X: Preparación de alquenos por la reacción de Wittig

[0370] Se agitaron el aldehído (0.10 g, 0.28 mmol) y (carboximetileno)-trifenilfosforano (0.12 g, 0.34 mmol) a temperatura ambiente en benceno durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (sílice, 15% EtOAc/hexanos) para obtener el producto con un rendimiento del 80%.

Procedimiento general Y: Síntesis de 1-(2-ciclopentanoil-4-metil-fenil)-3-(5-ariltio-2-tiazolil)ureas

[0371] Una mezcla de 1-(2-ciclopentanoil-4-metil-fenil)-3-(5-bromo-2-tiazolil)urea (1 mmol), ariltiol (2 mmol) y tert-BuOK (2 mmol; se usaron 4 equivalentes de tert-BuOK para ácidos ariltio carboxílicos) en DMF (5 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La urea que contenía ácido ariltio carboxílico se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL), solución saturada de cloruro de sodio (1 x 30 mL), se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que contenía 1-(2-ciclopentanoil-4-metil-fenil)-3-(5-ariltio-2-tiazolil)urea junto con 1-(2-ciclopentanoil-4-metil-fenil)-3-(2-tiazolil)urea. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂ después 5-20% de acetato de etilo en CH₂Cl₂ y 2% de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado con un rendimiento de 25-35%.

Procedimiento general Z: Síntesis de 1-(2-ciclopentanocarbonil-4-metilfenil)-3-[4-(aril-sulfanilmetil)-tiazol-2-il]-ureas y 1-(2-ciclopentanocarbonil-4-metilfenil)-3-[4-(arilsulfanil)-etil]-tiazol-2-il]-ureas

[0372] Una mezcla de 1-(4-clorometil-tiazol-2-il)-3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metilfenil)-urea (1 mmol), ariltiol (2 mmol) y DIEA (2 mmol) en THF (5 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y solución saturada de

cloruro de sodio (1 x 30 mL), se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que contenía 1-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-3-[4-(arilsulfanilmetil)-tiazol-2-il]-urea. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂ después 5-20% de acetato de etilo en CH₂Cl₂ y 2% de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado con un rendimiento de 79-85%.

5 [0373] De manera similar, la síntesis de 1-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-3-[4-(arilsulfanil)-etil]-tiazol-2-il]-urea se llevó a cabo haciendo reaccionar éster 2-{2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-etílico del ácido metanosulfónico con ariltiol y Et₃N. Esto dio el producto deseado con un rendimiento de 60-80%.

10 Procedimiento general AA: Preparación de urea.

[0374] Una mezcla de 1,1'-carbonildiimidazol (98 mg, 0.6 mmol), éster etílico del ácido (2-aminotiazol-4-il)acético (0.6 mmol) y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (2 mg) en diclorometano (5 ml) se agitó a ambiente durante 2 h. Se le agregó una solución de un derivado de anilina sustituida (0.6 mmol) en diclorometano (1 ml) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂ después 10-30% de acetato de etilo en CH₂Cl₂) para obtener la urea deseada.

HPLC-MS (Método A)

20 [0375] Se usó el equipamiento siguiente:

- Hewlett Packard serie 1100 G1312A Bin Pump
- Hewlett Packard serie 1100 compartimiento de columna
- Hewlett Packard serie 1100 G1315A DAD detector de arreglo de diodo
- 25 • Hewlett Packard serie 1100 MSD
- Sedere 75 detector evaporativo de dispersión de la luz

[0376] El instrumento es controlado por el software HP Chemstation.

30 [0377] La bomba de HPLC se conecta a dos recipientes de eluyente que contienen:

- A: 0.01% de TFA en agua
- B: 0.01% de TFA en acetonitrilo

35 [0378] El análisis se realiza a 40 °C inyectando un volumen adecuado de la muestra (preferentemente 1 µl) en la columna que se eluye con un gradiente de acetonitrilo.

[0379] Las condiciones de HPLC, parámetros del detector y parámetros del espectrómetro de masas utilizados se indican en la tabla siguiente.

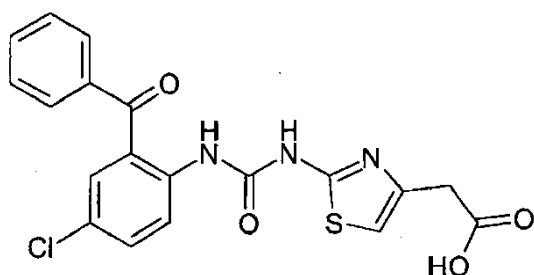
40 Columna: Waters Xterra MS C-18 X 3 mm id 5 µm
 Gradiente: 5% - 100% de acetonitrilo lineal durante 7.5 min a 1.5 ml/min
 Detección: 210 nm (salida análoga del DAD (detector de arreglo de diodos))
 ELS (salida análoga del ELS)
 45 MS modo de ionización API-ES
 Scan 100-1000 amu paso 0.1 amu

[0380] Después del DAD el flujo se divide dando aproximadamente 1 ml/min al ELS y 0.5 ml/min al MS.

50 Ejemplo 1 (Procedimiento general (H))

Ácido (2-[3-(2-benzoil-4-clorofenil)ureido]tiazol-4-il)acético

[0381]



[0382] El compuesto del título se preparó utilizando (5-cloro-2-isocianatofenil)fenil metanona (procedimiento general H2) como isocianato intermedio.

5 [0383] El producto intermedio 5-cloro-2-isocianatofenil)fenil metanona (0.31 g, 1.2 mmol) (procedimiento general H2) se disolvió en in DMF(5 ml) y se le agregó ácido 2-amino-4-tiazol acético (0.20 g, 1.2 mmol). Después de 16 horas a 20 °C se le agregó acetato de etilo (60 ml) y la mezcla se extrajo con agua (5 x 20 ml). El solvente se eliminó al vacío y el aceite remanente se purificó en un Waters Deltaprep 4000 para dar el compuesto del título.

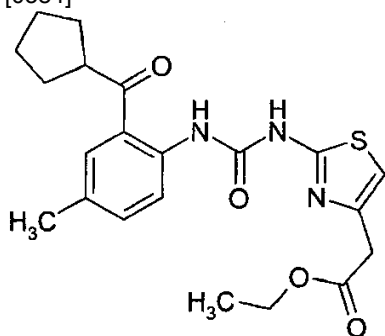
10 ¹H RMN (DMSO-d₆): Datos seleccionados: δ 9.48 (ancho, 1 H); 8.12 (ancho, 1H); (multi, 9H); 6.87 (s, 1 H); 3.57 (s, 2H).

HPLC-MS (método A): m/z = 415 (M+1); R_t = 3.79 min

Ejemplo 2

15 Ester etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

[0384]



20 [0385] Se preparó éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (154 mg) a partir de (2-amino-5-metilfenil)(ciclopentil)metanona (102 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo (93 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento general D.

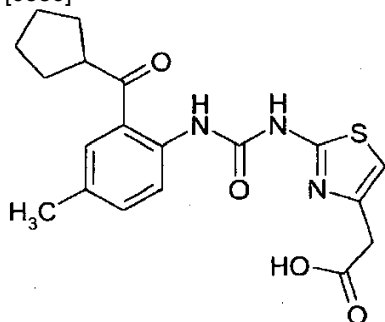
LC-MS (m/z): 416 (M+1)⁺

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.18 (m, 3H), 6.68 (s, 1 H), 7.25 (s, 2H), 7.32 (d, 1 H), 7.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1 H), 9.75 (a, 1 H), 11.51 (a, 1H) ppm.

Ejemplo 3

30 Ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético

[0386]

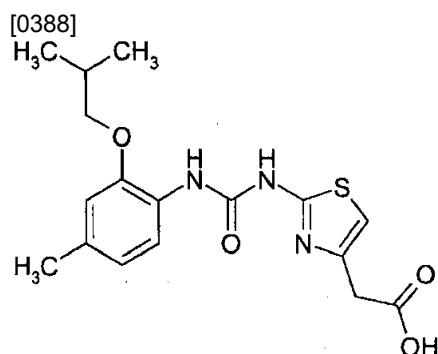


[0387] Se preparó ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metilfenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (198 mg) a partir de éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metilfenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (208 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento general J. LC-MS (*m/z*): 388 (M+1)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.73 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.86 (m, 1 H), 6.84 (s, 1H), 7.36 (d, 1 H), 7.84 (d, 1H), 8.15 (d, 1 H), 10.62 (a, 1H), 11.92 (a, 1 H), 12.24 (a, 1 H) ppm.

Ejemplo 4

Ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético



[0389] Se preparó 3-(2-metilpropoxi)-4-nitrotolueno (0.78 g) a partir de 2-metilpropanol (0.46 ml, 5.0 mmol) y 3-fluoro-4-nitrotolueno (0.77 g, 5.0 mmol) siguiendo el procedimiento general G. Éste se reduce para obtener 4-metil-2-(2-metilpropoxi)anilina (0.47 g) siguiendo el procedimiento general C.

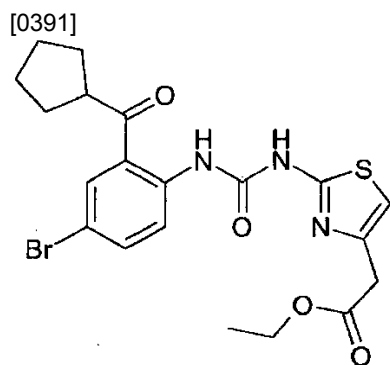
[0390] Se preparó éster etílico del ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (485 mg) a partir de 4-metil-2-(2-metilpropoxi)anilina (360 mg, 2.0 mmol) y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo (372 mg, 2.0 mmol) siguiendo el procedimiento general D. La hidrólisis este éster siguiendo el procedimiento general J dio ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (400 mg).

LC-MS (*m/z*): 464 (M+1)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.01 (d, 6H), 2.07 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.77 (d, 2H), 6.67 (d, 1 H), 6.81 (s, 2H), 7.91 (d, 1 H), 8.01 (a, 1 H), 11.45 (a, 1H), 12.35 (a, 1 H) ppm.

Ejemplo 5

Éster etílico del ácido {2-[3-(4-bromo-2-ciclopentanocarbonil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético



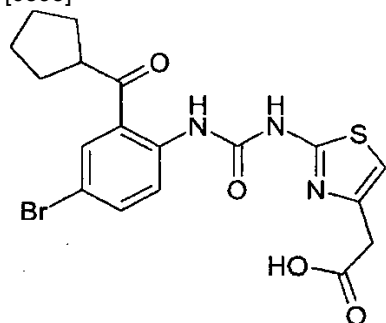
[0392] Se preparó éster etílico del ácido {2-[3-(4-bromo-2-ciclopentanocarbonil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (192 mg, 80%) a partir de 2-amino-5-bromo-fenil-ciclopentil-metanona (134 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo (112 mg, 0.6 mmol) siguiendo el procedimiento general D.

LC-MS (*m/z*): 481 (M+1)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.87 (m, 4H), 3.67 (m, 1 H), 3.72 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.70 (s, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.53 (a, 1 H), 9.59 (a, 1 H), 11.56 (a, 1 H).

Ejemplo 6

Ácido {2-[3-(4-bromo-2-ciclopentanocarbonil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

[0393]

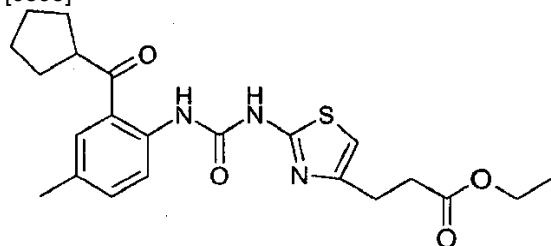


5 [0394] Se preparó ácido {2-[3-(4-bromo-2-ciclopentanocarbonil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il)-acético (204 mg, 90%) a partir de éster etílico del ácido {2-[3-(4-bromo-2-ciclopentanocarbonil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il)-acético (240 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento general J.
LC-MS (*m/z*): 453 (M+1)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.72 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.78 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.72 (a, 1 H), 8.10 (a, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 10.65 (a, 1 H), 11.70 (a, 1H), 12.40 (a, 1H).

10 Ejemplo 7

Éster etílico del ácido 3-{2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-propiónico

[0395]



15 [0396] Se preparó 1-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-3-(4-formil-tiazol-2-il)-urea (116 mg, 65%) a partir de (2-amino-5-metil-fenil)-ciclopentil-metanona (102 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-tiazol-5-carbaldehído (77 mg, 0.6 mmol) siguiendo el procedimiento general D.

20 [0397] Se preparó éster etílico del ácido 3-{2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il)-acrílico (70 mg, 58%) a partir de 1-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-3-[4-(1-oxo-metil)-tiazol-2-il]-urea (0.10 g, 0.28 mmol) y (carboximetileno)-trifenilfosforano (0.12 g, 0.34 mmol) siguiendo el procedimiento general X.

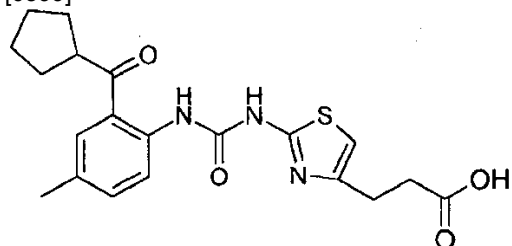
25 [0398] Se preparó éster etílico del ácido 3-{2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-propiónico (48 mg, 96%) por hidrogenación del éster etílico del ácido 3-{2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il)-acrílico (0.05 g, 0.12 mmol) con Pd/C.
LC/MS (*m/z*): 430 (M+1)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (t, 3H), 1.64-1.70 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.67-3.80 (m, 1H), 4.01-4.15 (c, 2H), 6.50 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.45 (a, 1 H), 11.60 (a, 1 H).

30 Ejemplo 8

Ácido 3-{2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-propiónico

35

[0399]

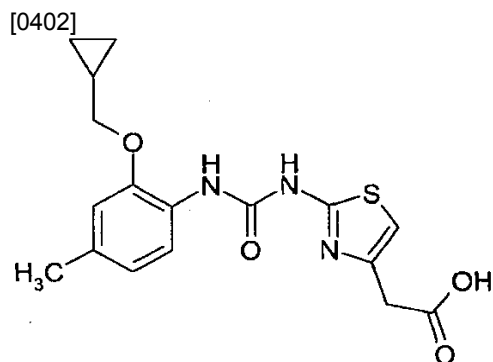


[0400] Se preparó ácido 3-{2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-propiónico (15 mg, 88%) a partir de éster etílico del ácido 3-{2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-propiónico (0.03 g, 0.04 mmol) y LiOH 2.5 M (20 μ L) siguiendo el procedimiento general J.

5 [0401] LC/MS (m/z): 402 ($M+1$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.70-1.80 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.82-3.94 (m, 1H), 6.69 (s, 1 H), 7.38 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.19 (a, 1 H), 10.65 (a, 1 H).

Ejemplo 9

10 Ácido {2-[3-(2-ciclopropilmetoxi-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético



15 [0403] Se preparó 3-ciclopropilmetoxi-4-nitrotolueno (0.77 g, 75%) a partir de ciclopropilmetanol y 3-fluoro-4-nitrotolueno (0.77 g, 5.0 mmol) siguiendo el procedimiento general G. Esto se redujo a 2-ciclopropilmetoxi-4-metil-anilina (0.47 g, 71%) siguiendo el procedimiento general C.

20 [0404] Se preparó éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopropilmetoxi-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (253 mg, 65%) a partir de 2-ciclopropilmetoxi-4-metil-anilina (177 mg, 1.0 mmol) y éster etílico del ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (186 mg, 1.0 mmol) siguiendo el procedimiento general D.

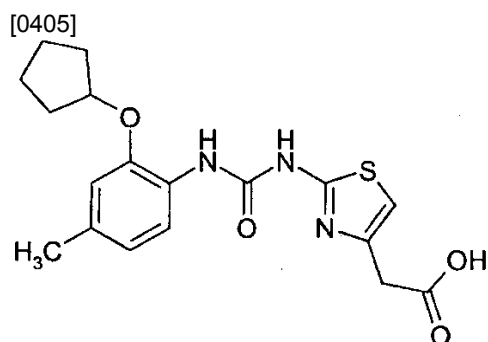
LC-MS (m/z): 390 ($M+1$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.36 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.28 (m, 1 H), 2.24 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.88 (d, 2H), 4.08 (c, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.83 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 8.40 (a, 1 H), 11.36 (a, 1 H).

25 Se preparó ácido {2-[3-(2-ciclopropilmetoxi-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (165 mg, 92%) a partir de éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopropilmetoxi-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (195 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento general J.

LC-MS (m/z): 362 ($M+1$)⁺.

30 Ejemplo 10

Ácido {2-[3-(2-ciclopentiloxi-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético



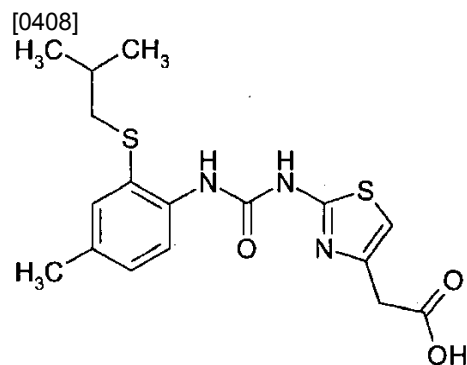
35 [0406] Se preparó 3-ciclopentiloxi-4-nitrotolueno (0.68 g, 62%) a partir de ciclopentanol y 3-fluoro-4-nitrotolueno (0.77 g, 5.0 mmol) siguiendo el procedimiento general G. Éste se redujo a 2-ciclopentiloxi-4-metil-anilina (0.43 g, 70%) siguiendo el procedimiento general C.

40 [0407] Se preparó éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentiloxi-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (250 mg, 62%) a partir de 2-ciclopentiloxi-4-metil-anilina (191 mg, 1.0 mmol) y éster etílico del ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (186 mg, 1.0 mmol) siguiendo el procedimiento general D. Se preparó ácido {2-[3-(2-ciclopentiloxi-4-metil-fenil)-ureido]-

tiazol-4-il}-acético (170 mg, 91%) a partir de éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopropilmetoxi-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (200 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento general J.
LC-MS (*m/z*): 376 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 11

Éster etílico del ácido {2-[3-(2-isobutilsulfanil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético



10

[0409] Se preparó 3-(isobutilsulfanil)-4-nitrotolueno (0.75 g, 67%) a partir de 2-metil-propanotiol y 3-fluoro-4-nitrotolueno (0.77 g, 5.0 mmol) siguiendo el procedimiento general A. Éste se redujo a 2-isobutilsulfanil-4-metil-anilina (0.46 g, 63%) siguiendo procedimientos general B.

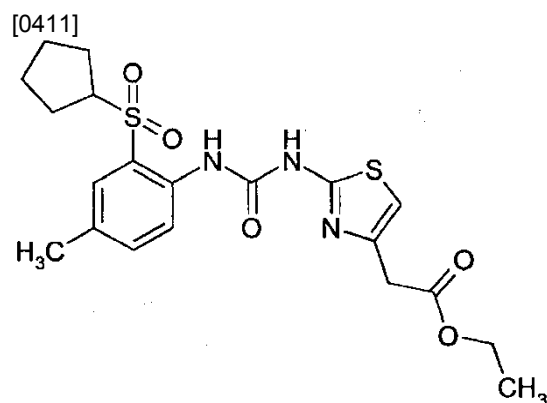
15

[0410] Se preparó éster etílico del ácido {2-[3-(2-isobutilsulfanil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (276 mg, 68%) a partir de 2-isobutilsulfanil-4-metil-anilina (195 mg, 1.0 mmol) y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo (186 mg, 1.0 mmol) siguiendo el procedimiento general D. La hidrólisis de este éster siguiendo el procedimiento general J dio ácido {2-[3-(2-isobutilsulfanil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (230 mg, 90%). LC-MS (*m/z*): 380 (M+1)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.85 (m, 6H), 1.49 (m, 1 H), 2.26 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 6.85 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 8.65 (a, 1 H), 11.28 (a, 2H).

20

Ejemplo 12

25 Éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentanosulfonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético



30 [0412] Se preparó 3-ciclopentanosulfanil-4-nitrotolueno (0.83 g, 70%) a partir de ciclopentil mercaptano y 3-fluoro-4-nitrotolueno (0.77 g, 5.0 mmol) siguiendo el procedimiento general A. Éste se oxidó a 3-ciclopentanosulfonil-4-nitrotolueno (0.84 g, 90%) siguiendo el procedimiento general R. Se redujo 3-ciclopentanosulfonil-4-nitrotolueno a 2-ciclopentanosulfonil-4-metil-anilina (0.53 g, 70%) siguiendo el procedimiento general C.

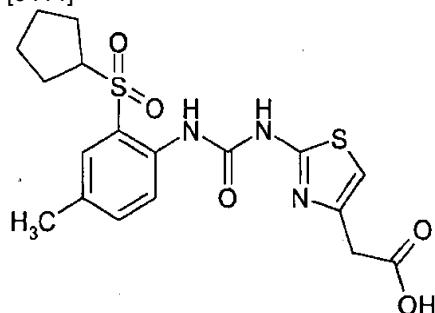
35 [0413] Se preparó éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentanosulfonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (305 mg, 68%) a partir de 2-ciclopentanosulfonil-4-metil-anilina (239 mg, 1.0 mmol) y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo (186 mg, 1.0 mmol) siguiendo el procedimiento general D. LC-MS (*m/z*): 452 (M+1)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.19 (t, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.08 (c, 2H), 6.91 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.63 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.91 (a, 1H), 11.89 (a, 1H).

40

Ejemplo 13

Ácido {2-[3-(2-ciclopentanosulfonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

[0414]



5

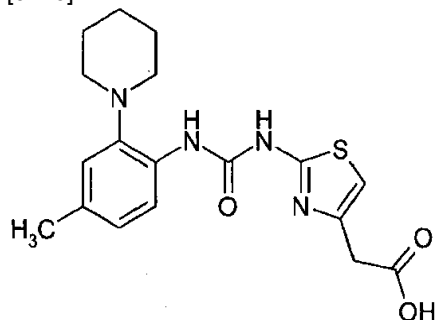
[0415] Siguiendo el procedimiento general J, se hidrolizó éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentanosulfonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (225 mg, 0.5 mmol) para obtener ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (193 mg, 92%).

10 LC-MS (m/z): 424 ($M+1$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.60 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.77 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.52 (d, 1H), 7.63 (s, 1 H), 8.01 (d, 1H), 8.95 (a, 1 H), 12.32 (a, 2H).

Ejemplo 14

15 Ácido {2-[3-(4-metil-2-piperidin-1-il-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

[0416]



20 [0417] Se preparó 4-metil-2-(piperidin-1-il)-anilina (0.63 g, 67%) a partir de piperidina (0.85 g, 10.0 mmol) y 3-fluoro-4-nitrotolueno (0.77 g, 5.0 mmol) siguiendo el procedimiento general W.

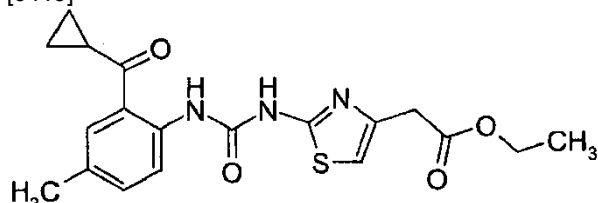
[0418] Se preparó éster etílico del ácido {2-[3-(4-metil-2-piperidin-1-il-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (285 mg, 71%) a partir de 4-metil-2-(piperidin-1-il)-anilina (190 mg, 1.0 mmol) y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo (186 mg, 1.0 mmol) siguiendo el procedimiento general D. La hidrólisis de este éster siguiendo el procedimiento general J dio ácido {2-[3-(4-metil-2-piperidin-1-il-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (238 mg, 90%).

25 LC-MS (m/z): 375 ($M+1$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.53 (a, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 6.83 (s, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.92 (d, 1H), 8.40 (a, 1 H), 11.28 (a, 1 H), 12.42 (a, 1H).

30 Ejemplo 15 (Procedimiento general AA)

Éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopropanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

[0419]



35

[0420] A una solución en agitación de éster tert-butílico del ácido p-tolil-carbámico (1.0 g, 4.8 mmol) en Et₂O (10 mL)

en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota solución 1.7 M de t-BuLi en pentano (6.5 mL, 11.1 mmol) en un período de 10 min a -20 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 2.5 h y después se le agregó metoxi-metil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0.92 g, 6.3 mmol) en el transcurso de 5 min. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más antes de detener la reacción con NH₄Cl acuoso. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El material crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y TFA (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se le agregó NaHCO₃ acuoso hasta pH 7 y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar 0.80 g de (2-amino-5-metil-fenil)-ciclopropil-metanona cruda como un aceite amarillo.

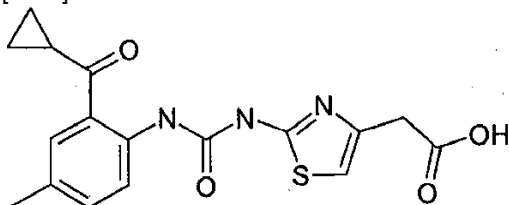
[0421] El compuesto del título (190 mg, 43%) se preparó a partir de (2-amino-5-metil-fenil)-ciclopropil-metanona cruda (200 mg, 1.14 mmol) y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo (212 mg, 1.14 mmol) siguiendo el procedimiento general AA.

¹H RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.04-1.10 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 4.20 (c, 2H), 6.78 (s, 1 H), 7.37 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.37 (d, 1 H), 9.42 (s. a., 2H), 11.50 (s, 1 H); HPLC-MS : *m/z* = 410.0 (M+23); R_t = 4.11 min.

Ejemplo 16 (Procedimiento general J)

Ácido {2-[3-(2-ciclopropanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

[0422]



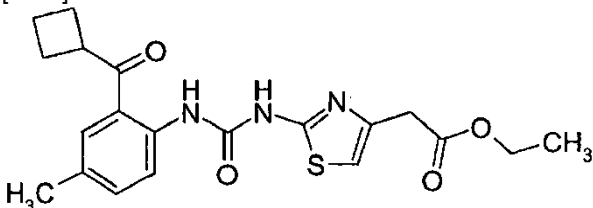
[0423] El compuesto del título (111 mg, 99%) se preparó a partir de éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (120 mg, 0.31 mmol) siguiendo el procedimiento general J.

¹H RMN (400MHz; DMSO d₆): δ 1.04 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.76 (s. a., 1 H), 3.58 (s, 2H), 6.86 (s, 1 H), 6.92 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.05 (s. a., 2H); HPLC-MS : *m/z* = 382.0 (M+23); R_t = 3.38 min.

Ejemplo 17 (Procedimiento general AA)

Éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclobutanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

[0424]



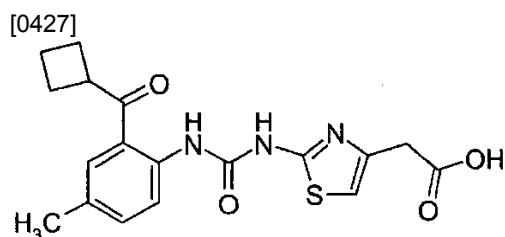
[0425] Se preparó (2-amino-5-metil-fenil)-ciclobutil-metanona cruda (80%, aceite) de manera similar a la descrita para (2-amino-5-metil-fenil)-ciclopropil-metanona utilizando metoxi-metil-amida del ácido ciclobutanocarboxílico en vez de metoxi-metil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico.

[0426] El compuesto del título (210 mg, 49%) se preparó a partir de (2-amino-5-metil-fenil)-ciclobutilo-metanona cruda (200 mg, 1.06 mmol) y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo (197 mg, 1.06 mmol) siguiendo el procedimiento general AA.

¹H RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.30 (t, 3H), 1.83-2.50 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.05 (p, 1H), 4.22 (c, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.52(s, 1H), 8.41 (d. a., 1 H), 11.9 (s. a., 1 H); HPLC-MS : *m/z* = 424.1 (M+23); R_t = 4.48 min.

Ejemplo 18 (Procedimiento general J)

Ácido {2-[3-(2-ciclobutanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

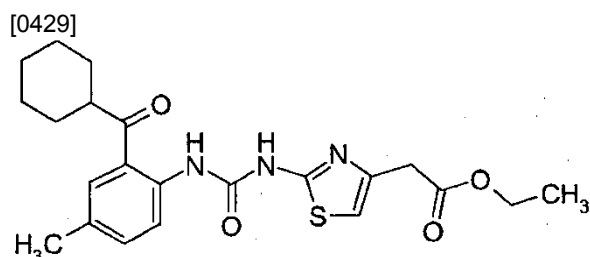


[0428] El compuesto del título (112 mg, 73%) se preparó a partir de éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclobutanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (165 mg, 0.41 mmol) siguiendo el procedimiento general J.

¹H RMN (400MHz; DMSO d₆): δ 1.70-2.30 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 4.19 (t. a., 1H), 6.86 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.22 (d, 1H), 10.81 (s, 1 H), 12.15 (s. a., 2H); HPLC-MS : *m/z* = 396.1 (M+23); R_t = 3.75 min.

10 Ejemplo 19 (Procedimiento general AA)

Ester etílico del ácido {2-[3-(2-ciclohexanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético



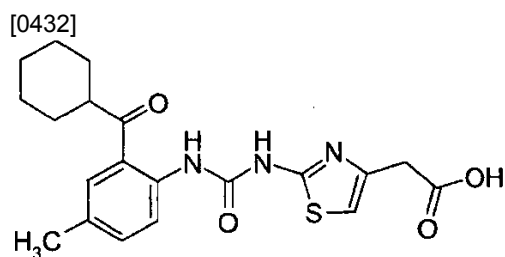
[0430] Se preparó (2-amino-5-metil-fenil)-ciclohexil-metanona cruda (75%, aceite) de manera similar a la descrita para (2-amino-5-metil-fenil)-ciclopropil-metanona utilizando metoxi-metil-amida del ácido ciclohexanocarboxílico en vez de metoxi-metil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico.

[0431] El compuesto del título (188 mg, 48%) se preparó a partir de (2-amino-5-metilfenil)-ciclohexil-metanona cruda (200 mg, 0.92 mmol) y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo (171 mg, 1.06 mmol) siguiendo el procedimiento general AA.

¹H RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.30 (t, 3H), 1.37-1.59 (m, 5H), 1.71-1.91 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 3.30 (s. a., 1 H), 3.73 (s, 2H), 4.22 (c, 2H), 6.78 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.39 (d. a., 1 H), 11.78 (s. a., 1 H); HPLC-MS : *m/z* = 452.2 (M+23); R_t = 4.92 min.

Ejemplo 20 (Procedimiento general J)

Ácido {2-[3-(2-ciclohexanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

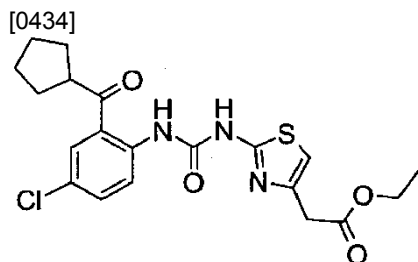


[0433] El compuesto del título (100 mg, 89%) se preparó a partir de éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclohexanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (112 mg, 0.28 mmol) siguiendo el procedimiento general J.

¹H RMN (400MHz; DMSO d₆): δ 1.13-1.45 (m, 5H), 1.62-1.83 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 3.42 (s. a., 1H), 3.57 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.39 (d, 1 H), 7.81 (s, 1H), 8.15 (d, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 12.07 (s. a., 2H); HPLC-MS : *m/z* = 402.0 (M+1); R_t = 4.18 min.

Ejemplo 21 (Procedimiento general (AA))

Éster etílico del ácido {2-[3-(4-cloro-2-ciclopentanocarbonil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético

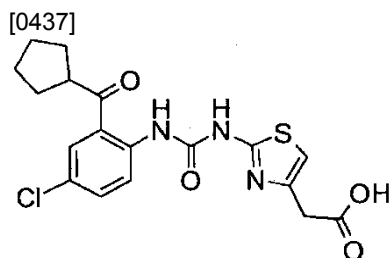


- 5 [0435] A una solución en agitación de éster tert-butilico del ácido (4-cloro-fenil)-carbámico (35 mmol) en Et₂O (80 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota una solución 1.7 M de t-BuLi en pentano (88 mmol) en un período de 10 min a -20 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1.5 h y después se le agregó metoxi-metil-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (45 mmol) en el transcurso de 5 min. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más antes de detener la reacción con NH₄Cl acuoso. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El material crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y TFA (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se le agregó NaHCO₃ acuoso hasta pH 7 y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y se concentró para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita (Quad flash 65, heptano 0:1 ->1:3). Esto dio 75% de (2-amino-5-cloro-fenil)-ciclopentil-metanona como un aceite.

- [0436] El compuesto del título (30%) se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-fenil)-ciclopentil-metanona y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo siguiendo el procedimiento general AA.
¹H RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.28 (t, 3H), 1.62-1.99 (m, 8H), 3.3.67 (t. a., 1 H), 3.73 (s, 2H), 4.20 (c, 2H), 6.72 (s, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.56 (s. a., 1 H), 9.50 (s. a., 1 H), 11.58 (s. a., 1 H); HPLC-MS : *m/z* = 458.0 (M+23); R_t = 4.86 min.

Ejemplo 22 (Procedimiento general J)

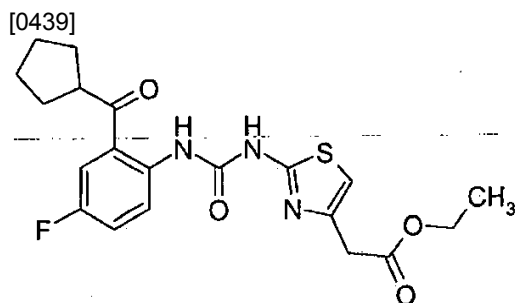
- 25 Ácido {2-[3-(4-cloro-2-ciclopentanocarbonil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético



- 30 [0438] El compuesto del título (39 mg, 85%) se preparó a partir de éster etílico del ácido {2-[3-(4-cloro-2-ciclopentanocarbonil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (49 mg, 0.11 mmol) siguiendo el procedimiento general J.
¹H RMN (400MHz; DMSO d₆): δ 1.67-1.92 (m, 8H), 3.59 (s, 2H), 3.89 (s. a., 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.63 (d, 1H), 8.04 (s. a., 1H), 8.32 (s. a., 1 H), 10.64 (s, 1 H), 12.20 (s. a., 2H); HPLC-MS : *m/z* = 430.0 (M+23); R_t = 4.11 min.

- 35 Ejemplo 23 (Procedimiento general (AA))

Ester etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-fluoro-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético



40

[0440] A una solución en agitación de éster tert-butilico del ácido (4-fluoro-fenil)-carbámico (9.5 mmol) en Et₂O (20 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota una solución 1.7 M de t-BuLi en pentano (22 mmol) en un período de 10 min a -30 °C. La mezcla se agitó a -20 °C durante 1.5 h y después se le agregó metoxi-metil-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (10.5 mmol) en el transcurso de 5 min. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más antes de detener la reacción con NH₄Cl acuoso. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El material crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (25 mL) y TFA (25 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se le agregó NaHCO₃ acuoso hasta pH 7 y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y se concentró para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita (Quad flash 40, heptano 0:1 ->1:3). Esto dio 60% de (2-amino-5-fluoro-fenil)-ciclopentil-metanona como un aceite.

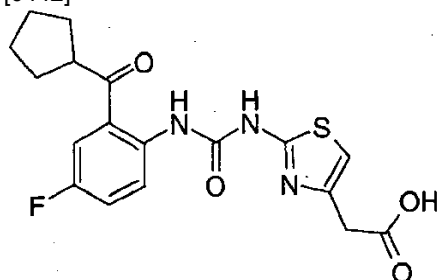
[0441] El compuesto del título (26%) se preparó a partir de (2-amino-5-fluoro-fenil)-ciclopentil-metanona y 2-amino-4-tiazolilacetato de etilo siguiendo el procedimiento general AA.

¹H RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.28 (t, 3H), 1.63-1.97 (m, 8H), 3.64 (t. a., 1 H), 3.73 (s, 2H), 4.20 (c, 2H), 6.72 (s, 1 H), 7.22-7.29 (m, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 8.55 (s. a., 1 H), 9.40 (s. a., 1 H), 11.45 (s. a., 1 H); HPLC-MS : *m/z* = 442.0 (M+23); R_t = 4.49 min.

Ejemplo 24 (Procedimiento general J)

Ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-fluoro-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético

[0442]



[0443] El compuesto del título (75 mg, 87%) se preparó a partir de éster etílico del ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-fluoro-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético (92 mg, 0.22 mmol) siguiendo el procedimiento general J.

¹H RMN (400MHz; DMSO d₆): δ 1.65-1.94 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.84 (s. a., 1 H), 6.88 (s, 1H), 7.45(t, 1 H), 7.85 (s. a., 1 H), 8.25 (brs, 1H), 10.48 (s, 1H), 12.10 (s. a., 2H); HPLC-MS : *m/z* = 414.1 (M+23); R_t = 3.74 min.

Ensayo biológico

Ensayo de actividad de la glucocinasa (I)

[0444] Se analizó la actividad de la glucocinasa espectrométricamente acoplada a glucosa 6-fosfato deshidrogenasa para determinar la activación de la glucocinasa por el compuesto. El ensayo final contenía Hepes 50 mM, pH 7.1, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, ditioneitol 2 mM, NADP 0.6 mM, ATP 1 mM, G-6-P deshidrogenasa (de Roche, 127 671) 0.195 μM, glucocinasa humana recombinada 15 nM. La glucocinasa es glucocinasa hepática humana truncada en el extremo N-terminal con un marcador (tag) His N-terminal ((His)₈-VEQLA.....Q466) y se expresa en E. coli como una proteína soluble con actividad enzimática semejante a la GK extraída del hígado.

[0445] La purificación de la glucocinasa humana marcada con His (hGK) se llevó a cabo de la manera siguiente: El sedimento celular de 50 ml de cultivo de E. coli se resuspendió en 5 ml de tampón de extracción A (HEPES 25 mM, pH 8.0, MgCl₂ 1 mM, NaCl 150 mM, mercaptoetanol 2 mM) con adición de 0.25 mg/ml de lisozima y 50 μg/ml de azida de sodio. Después de 5 minutos a temperatura ambiente se agregaron 5 ml de tampón de extracción B (NaCl 1.5 M, CaCl₂ 100 mM, MgCl₂ 100 mM, 0.02 mg/ml de DNasa 1, comprimido de inhibidor de proteasa (Complete® 1697498): 1 comprimido para 20 ml de tampón). Después el extracto se centrifugó a 15 000 g durante 30 minutos. El sobrenadante resultante se cargó en una columna de 1 ml de cromatografía de afinidad a quelatos metálicos (MCAC) cargada con Ni²⁺. La columna se lavó con 2 volúmenes de tampón A que contenía imidazol 20 mM y la hGK marcada con his unida, se eluyó a continuación utilizando un gradiente de 20 minutos de imidazol de 20 a 500 mM en tampón A. Las fracciones se examinaron usando electroforesis en gel con SDS, y las fracciones que contenían hGK (PM: 52 KDa) se juntaron. Finalmente se usó un paso de filtración en gel para el pulido final y el intercambio de tampón. Las fracciones que contenían hGK se cargaron en una columna de filtración en gel Superdex 75 (16/60) y se eluyeron con tampón B (HEPES 25 mM, pH 8.0, MgCl₂ 1 mM, NaCl 150 mM, ditioneitol 1 mM). La hGK purificada

se examinó por electroforesis en gel con SDS y espectrometría de masas MALDI y finalmente se le agregó glicerol al 20% antes de congelarla. El rendimiento a partir de 50 ml de cultivo de E. coli fue generalmente de 2-3 mg de hGK con una pureza >90%.

5 [0446] El compuesto a ensayar se agregó a un pocillo en una concentración final de DMSO al 2.5% en una cantidad suficiente para dar una concentración del compuesto deseada, por ejemplo de 1, 5, 10, 25 o 50 μM . La reacción
10 comenzó después de agregar glucosa hasta una concentración final de 2, 5, 10 o 15 mM. El ensayo utilizó una placa para UV de 96 pocillos y el volumen de ensayo final utilizado fue de 200 μl /pocillo. La placa se incubó a 25 °C durante 5 min y se midió la cinética a 340 nm en un SpectraMax cada 30 segundos durante 5 minutos. Los
15 resultados para cada compuesto se expresaron como la cantidad de veces que se activó la actividad de la glucocinasa en comparación con la activación de la enzima glucocinasa en un ensayo sin compuesto después de haber sido sustraída de un "blanco", que es sin enzima glucocinasa y sin compuesto. Los compuestos en cada uno de los ejemplos mostraron activación de la glucocinasa en este ensayo. Un compuesto que a una concentración menor o igual de 30 μM produzca 1.5 veces más actividad de glucocinasa que la que resulta del ensayo sin compuesto, se considera un activador de la glucocinasa.

[0447] La sensibilidad a la glucosa de los compuestos se midió a una concentración del compuesto de 10 μM y a concentraciones de glucosa de 5 y 15 mM.

20 [0448] Si bien la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones preferidas, los expertos en el área apreciarán que se les pueden realizar diversos cambios, modificaciones y sustituciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención. Por ejemplo, pueden ser aplicables dosis eficaces diferentes de las
25 dosis preferidas indicadas en este documento como consecuencia de las variaciones en la respuesta del mamífero que se está tratando por la enfermedad o las enfermedades mediadas por la deficiencia de glucocinasa. Del mismo modo, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del principio activo particular elegido o de si hay presentes portadores farmacéuticos, así como del tipo de formulación y del modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de conformidad con los objetivos y las prácticas de la presente invención.

30 Ensayo de actividad de la glucocinasa (II)

Determinación del depósito de glucógeno en hepatocitos aislados de rata:

35 [0449] Se aislaron hepatocitos de ratas alimentadas a voluntad, mediante una técnica de perfusión en dos pasos. La viabilidad celular, evaluada por exclusión con azul de tripano, fue uniformemente superior a 80%. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertos con colágeno en medio basal (Medio 199 (glucosa 5.5 mM) complementado con dexametasona 0.1 μM , 100 unidades/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomina, L-glutamina 2 mM e insulina 1 nM) con FCS al 4% a una densidad celular de 30 000 células/pocillo. El medio se reemplazó con medio basal 1 hora después de la siembra en placas inicial para retirar las células muertas. El medio
40 se cambió después de 24 horas a medio basal complementado con glucosa 9.5 mM e insulina 10 nM para inducir la síntesis de glucógeno, y los experimentos se realizaron al día siguiente. Los hepatocitos se lavaron dos veces con tampón A (NaCl 117.6 mM, KCl 5.4 mM, Mg_2SO_4 0.82 mM, KH_2PO_4 1.5 mM, HEPES 20 mM, NaHCO_3 9 mM, HSA al 0.1% p/v, y CaCl_2 2.25 mM, pH 7.4 a 37 °C) precalentado (37 °C), y se incubaron en 100 μl de tampón A que contenía glucosa 15 mM y concentraciones crecientes del compuesto de prueba, como por ejemplo 1, 5, 10, 25, 50 o
45 100 μM , durante 180 minutos. El contenido de glucógeno se midió empleando procedimientos estándar (Agius, L. et al, Biochem J. 266, 91-102 (1990)). Un compuesto, que cuando se usa en este ensayo da un aumento significativo en el contenido de glucógeno en comparación con el resultado del ensayo sin compuesto, se considera que tiene actividad en este ensayo.

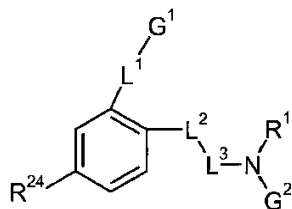
50 Ensayo de actividad de la glucocinasa (III)

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

55 [0450] Se cultivó la línea de células β sensibles a la glucosa INS-1 E como describen Asfari M et al., Endocrinology, 130, 167-178 (1992). Después las células se sembraron en placas de cultivo celular de 96 pocillos y se cultivaron hasta una densidad de aproximadamente 5×10^4 por pocillo. Se analizó la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa por incubación durante 2 horas en tampón de Krebs Ringer Hepes a concentraciones de glucosa entre 2.5 y 15 mM con o sin adición de compuestos activadores de la glucocinasa a concentraciones por ejemplo de 1, 5, 10, 25, 50 o 100 μM , y los sobrenadantes se recogieron para mediciones de concentraciones de
60 insulina por ELISA (n= 4). Un compuesto, que cuando se usa en este ensayo da un aumento significativo en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, en comparación con el resultado del ensayo sin compuesto, se considera que tiene actividad en este ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (Ib)



Fórmula (Ib)

5 en el que

R^{24} se elige del grupo que consiste en F, Cl, Br y metilo

L^1 es un enlace, -D-alquileo-E-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -N(R¹¹)- o -C(=N-OR¹²);

D es un enlace directo u -O- y E es un enlace directo u -O-;

R^{11} es hidrógeno;

R^{12} es hidrógeno;

G^1 es C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno, C₂₋₆-alquinilo, C₃₋₁₀-cicloalquilo o C₃₋₁₀-heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo que consiste en -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, C₃₋₁₀-cicloalquilo y C₁₋₆-alquilo; R^{18} y R^{19} , independientemente uno de otro, son hidrógeno o C₁₋₆-alquilo;

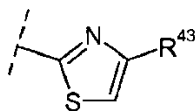
L^2 es -N-R²⁰-;

R^{20} es hidrógeno;

L^3 es -C(O)-;

R^1 es hidrógeno;

G^2 es



R^{43} es -C₁₋₆-alquileo-C(O)OR⁵⁴;

R^{54} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, 3-pentilo, 2-pentilo o 3-metil-butilo;

o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

L^1 es un enlace, -D-C₁₋₆-alquileo-E-, -O-, -C(O)-, -N(R¹¹)- o -C(=N-OR¹²)-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^1 es -O-.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^1 es -S-.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^1 es un enlace.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^1 es -C(O)-.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que D es un enlace directo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que D es -O-.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que E es un enlace directo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que E es -O-.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:

G^1 se elige del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, 3-pentilo, 2-pentilo, 3-metil-butilo, 2-propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidilo, pirrolidilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, tiolanilo, tetrahidrotiopiranilo, tiepanilo, 1,4-oxatiano, 1,3-dioxolano, 1,2-ditioanilo, 1,3-ditioanilo, hexahidropiridazinilo, imidazolidilo, 1,3-dioxanilo, morfolinilo, 1,3-ditiano, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditiano o tiomorfolinilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que G^1 se elige del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, piperidilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, tianilo, tetrahidropirano o tiepanilo.
- 5 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que G^1 se elige del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, piperidilo o hexahidroazepinilo.
- 10 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en el que G^1 se elige del grupo que consiste en isobutilo, ciclopentilo y piperidilo.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que G^1 es isobutilo.
- 16 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que G^1 es ciclopentilo.
- 17 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que G^1 es piperidilo.
- 18 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R^{18} es hidrógeno.
- 20 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R^{19} es hidrógeno.
- 20 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que R^{43} es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{54}$.
- 25 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R^{54} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo o *tert*-butilo.
- 22 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que R^{54} es hidrógeno, metilo o etilo.
- 30 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que R^{54} es hidrógeno.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 35 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, donde el compuesto es ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, donde el compuesto es ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético.
- 40 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 45 28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, donde el compuesto es ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, donde el compuesto es ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético.
- 50 30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para ser utilizado como un medicamento.
31. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y uno o más principios activos adicionales.
- 55 32. La combinación de la reivindicación 31, donde dichos principios activos adicionales se eligen del grupo constituido por antidiabéticos, antihiperlipidémicos, fármacos antiobesidad, antihipertensivos y fármacos para el tratamiento de las complicaciones que resultan de, o asociadas a, la diabetes.
33. La combinación de la reivindicación 31, en la que el principio activo adicional es metformina.
- 60 34. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.
35. La composición farmacéutica de la reivindicación 34 en una forma farmacéutica unitaria, que contiene entre

aproximadamente 0.05 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 200 mg del compuesto.

- 5 36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o la combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 para el tratamiento de trastornos metabólicos, para reducir la glucemia, para el tratamiento de la hiperglucemia, para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa (IGT), para el tratamiento del síndrome X, para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa en ayunas (IFG), para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, para el tratamiento de la diabetes de tipo 1, para retrasar la evolución de la intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2, para retrasar la evolución de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, para el tratamiento de la dislipidemia, para el tratamiento de la hiperlipidemia, para el tratamiento de la hipertensión, para el tratamiento o la profilaxis de la obesidad, para reducir la ingesta de alimentos, para regular el apetito, para regular el comportamiento alimentario o para aumentar la secreción de enteroincretinas.
- 10
- 15 37. El compuesto, la combinación o la composición farmacéutica de la reivindicación 36 para el tratamiento de una indicación elegida del grupo constituido por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hipertensión y obesidad.
- 20 38. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una indicación elegida del grupo constituido por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión u obesidad.
- 25 39. El ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar como un medicamento.
- 30 40. El ácido {2-[3-(2-ciclopentanocarbonil-4-metil-fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de una indicación elegida del grupo constituido por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión u obesidad.
- 35 41. El ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}acético de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar como un medicamento.
42. El ácido {2-[3-(4-metil-2-[2-metilpropoxi]fenil)-ureido]-tiazol-4-il}-acético de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de una indicación elegida del grupo constituido por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa (IGT), síndrome X, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión u obesidad.