

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 386**

51 Int. Cl.:

C07D 409/14	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/4155	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61K 31/4196	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)		
A61K 31/433	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/4436	(2006.01)		
A61K 31/501	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2009 E 09715751 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2244706**

54 Título: **Activadores de la glucoquinasa**

30 Prioridad:

25.02.2008 EP 08003356

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

05.09.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Postfach
64271 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 581 386 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 glucoquinasa

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La invención tiene el objeto de encontrar compuestos nuevos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan usarse para la preparación de medicamentos.

10 La presente descripción se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por niveles deficientes de actividad glucoquinasa, como diabetes mellitus, y métodos de preparación de dichos compuestos. Además, se proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos caracterizados por la baja activación de la actividad glucoquinasa o que pueden tratarse mediante la activación de la glucoquinasa, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención.

La identificación de pequeños compuestos que activan, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de la glucoquinasa es, por tanto, deseable y un objetivo de la presente invención. Asimismo, el objetivo de esta invención era la preparación de nuevos compuestos para la prevención y/o tratamiento de la diabetes de tipo 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

15 Hemos encontrado sorprendentemente que determinados derivados tiofeno activan la glucoquinasa; por tanto, estos compuestos son especialmente adecuados para la prevención y el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y la nefropatía. Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.

En particular, muestran efectos de activación de la glucoquinasa.

20 Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos según la invención como medicamentos y/o principios activos de medicamentos en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas y al uso de compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas.

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

30 La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad progresiva asociada a menudo con la obesidad que se caracteriza por deficiencia de insulina y resistencia a la insulina, o ambas. La glucemia en ayunas y postprandial está elevada, exponiendo al paciente a complicaciones agudas y crónicas (micro y macrovasculares) que inducen ceguera, insuficiencia renal, cardiopatía, ictus y amputaciones. Se ha demostrado que la mejora del control glucémico reduce el riesgo de estas complicaciones. Debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, es necesaria una estrategia de tratamiento adaptable para mantener el control glucémico. Existen dos formas de diabetes mellitus: de tipo 1, diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), y de tipo 2, diabetes del adulto o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Los pacientes con diabetes de tipo 1 presentan una insuficiencia de insulina absoluta debido a la destrucción inmunológica de las células β del páncreas que sintetizan y secretan la insulina. La diabetes de tipo 2 es de etiología más compleja y se caracteriza por una deficiencia de insulina relativa, reducción de la acción de la insulina y resistencia a la insulina. La DMNID de inicio temprano o la diabetes hereditaria juvenil de tipo 2 (MODY) comparten muchas de las características de la forma más frecuente de DMNID cuya aparición tiene lugar a mediana edad (Rotter y col. 1990). Se ha observado un tipo de herencia claro (autosómica dominante) para la MODY. Al menos se han identificado tres mutaciones diferentes en las familias con MODY (Bell y col. 1996).

45 La importancia de la glucoquinasa (GK) en la homeostasis de la glucosa se ha demostrado por la asociación de mutantes de GK con la diabetes mellitus en humanos (MODY-2) y por la alteración del metabolismo de la glucosa en ratones transgénicos y en ratones con genes silenciados (Froguel y col. 2003; Bali y col. 1995, Postic y col. 1999).

50 La GK, también conocida como hexoquinasa IV o D, es una de las cuatro isoenzimas de la hexoquinasa que transforma metabólicamente la glucosa en glucosa 6-fosfato (Wilson, 2004). Se sabe que la GK se expresa en células neuronales/neuroendocrinas, hepatocitos y células pancreáticas y tiene una función principal en la homeostasis del organismo completo (Matschinsky y col. 1996; 2004). La GK tiene una función importante como sensor de glucosa para controlar la homeostasis de la glucemia potenciando la secreción de insulina a partir de las células β del páncreas y del metabolismo de la glucosa en el hígado, así como mediante el aumento de la secreción

de GLP1 a partir de las células L. Las células β , sensibles a la glucosa en el núcleo arqueado (ARC) del hipotálamo pueden depender de la GK para detectar una elevación de la glucosa y facilitar la secreción de insulina inducida por glucosa.

5 El mecanismo de acción múltiple sugiere que los activadores de GK ejercerán sus efectos biológicos en pacientes diabéticos y obesos mejorando la apreciación general de la glucosa corporal, lo que proporciona la expectativa racional de que el aumento de la actividad GK podría ser una nueva estrategia terapéutica para los trastornos metabólicos. Es previsible que los activadores de GK restablezcan los niveles de hormonas pancreáticas apropiados y la secreción de incretina asociada con una supresión de la producción de glucosa hepática sin inducir hipoglucemia severa.

10 Las siguientes estructuras son conocidas en la técnica. Sin embargo, nunca se han descrito como activadores de la GK.

- 15 (5-Cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico,
 Tiazol-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico,
 Tiazol-2-ilamida del ácido tiofeno-3-carboxílico,
 Tiazol-2-ilamida del ácido tiofeno-2-carboxílico,
 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
 Éster etílico del ácido 4-metil-2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico
 Tiazol-2-ilamida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico
 20 Isoxazol-3-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico y
 Tiazol-2-ilamida del ácido 4-dimetilsulfamoi-5-metil-tiofeno-2-carboxílico

RESUMEN DE LA INVENCION

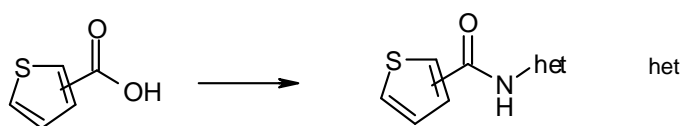
25 Los compuestos según la invención y también las materias primas para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos per se, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas per se, que no se mencionan en este documento con mayor detalle.

30 Si se desea, las materias primas pueden formarse también *in situ* de modo que no se aíslen de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se conviertan inmediatamente en los compuestos de la invención.

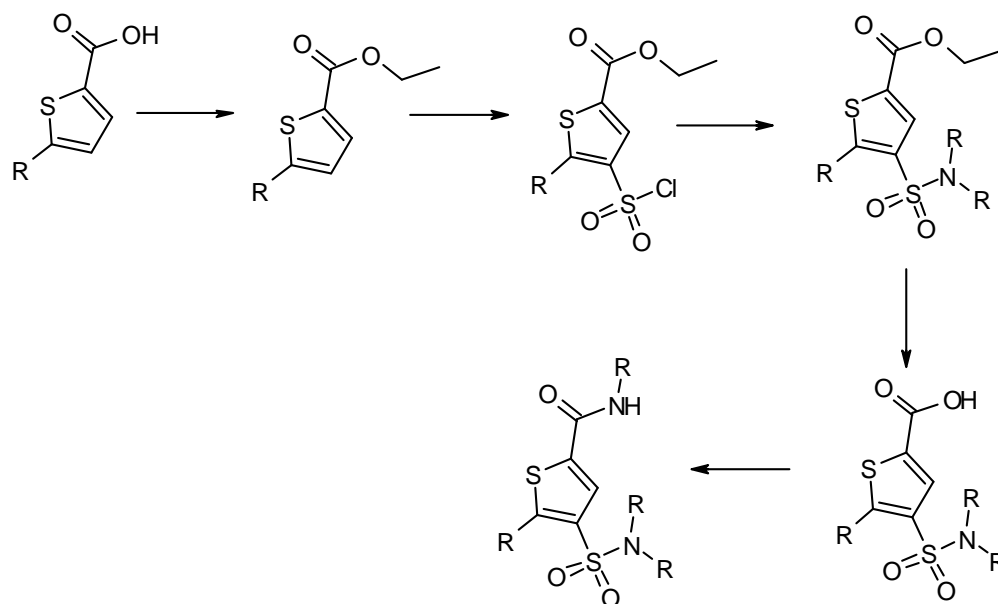
Las materias primas generalmente son conocidas. Si son nuevas, sin embargo, se pueden preparar por métodos conocidos per se.

Los compuestos de la invención se pueden obtener por ejemplo mediante:

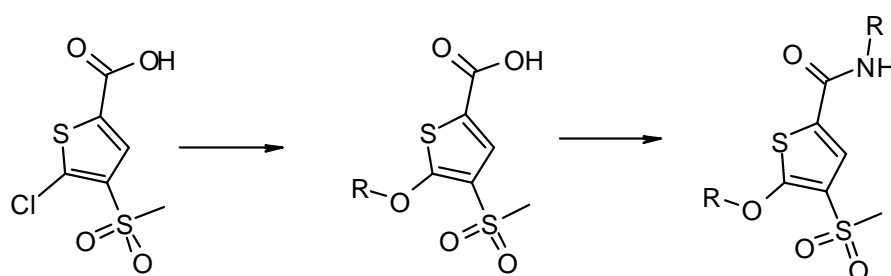
35 Ruta A



Ruta B



Ruta C



5

Estas reacciones se llevan a cabo mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

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

10

En la literatura se describen radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

15

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

20

Son solventes inertes adecuados, por ejemplo, hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetilico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

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

5 Se pueden convertir otros radicales reduciendo los grupos nitro (por ejemplo mediante la hidrogenación en níquel Raney o Pd/carbono en un solvente inerte, como metanol o etanol) a grupos amino o hidrolizando grupos ciano a grupos COOH.

Además, los grupos amino libres pueden acetilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de ácido, o se pueden alquilar usando un haluro de alquilo sustituido o no, de forma ventajosa en un solvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60
10 y +30 °C.

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

15 Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en sus formas finales no sales. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la materia. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se preparan, en su mayor parte, mediante métodos convencionales. Si el compuesto contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la invención también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de la invención, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquilo y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, camforato, camforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin embargo, esto no representa restricción alguna.

Adicionalmente, entre las sales de base de los compuestos según la invención se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la invención que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

55 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo, y haluros de aril-alquilo

(C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenilo. Usando estas sales pueden prepararse tanto compuestos hidrosolubles como liposolubles según la invención.

5 Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren son acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque esto no pretende representar una limitación.

10 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la invención se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de base libre de las mismas.

15 Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

20 Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un determinado respecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

25 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también incluye sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, bifosfato, disodio y trihidrocloruro, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

30 Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» en la conexión presente se refiere a un principio activo que comprende un compuesto de la invención en forma de una de sus sales, en especial si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Los compuestos según la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden, por consiguiente, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden aparecer en forma racémica u ópticamente activa.

40 Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis.

45 En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino adecuadamente protegidos en N (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este objetivo son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, como por ejemplo, hexano/isopropanol/acetónitrilo, por ejemplo en una proporción 82:15:3.

La invención además se refiere al uso de los compuestos y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento (composición farmacéutica), en especial mediante métodos no químicos. Estos se pueden convertir en una forma farmacéutica adecuada aquí junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, si se desea, en combinación con uno o más principios activos adicionales.

- 5 La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

10 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria, o parte de la dosis, como se indica anteriormente, o
15 una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

20 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

30 Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

35 Las capsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de relleno. Asimismo, puede añadirse un desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

40 Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes adecuados. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosis se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto fragmentado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede
55 hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los compuestos según la invención también

5 pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o prensado en seco. Puede presentarse una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

10 Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires en forma de unidades de dosis de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los siropes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden, asimismo, añadirse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes como, por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otro aromatizante artificial y similares.

15 Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

20 Los compuestos según la invención y sus sales o solvatos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, como por ejemplo, colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

25 Los compuestos según la invención y sus sales o solvatos pueden también administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se unen las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden conjugarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli-(óxido de etileno)polilisisina sustituido con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además unirse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

35 Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

40 Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

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

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol.

10 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según el protocolo pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

15 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y peso del ser humano o animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y es determinada finalmente por el doctor o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un
25 mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede asumirse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas
30 anteriormente.

USO

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para humanos, en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

35 Por tanto, la invención se refiere al uso de compuestos según la reivindicación 1 y a sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

40 Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucoquinasa o que pueden tratarse mediante la activación de la glucoquinasa incluyendo, pero sin limitaciones, diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, IFG (alteración de la glucosa en ayunas) e IFG (alteración de la glucemia en ayunas), así como otras enfermedades y trastornos como los que se describen a continuación.

Además, los compuestos de la presente invención también pueden usarse para prevenir la progresión del tipo prediabetes, alteración de la tolerancia a la glucosa, IFG (alteración de la glucosa en ayunas) o IFG (alteración de la glucemia en ayunas) en la diabetes mellitus.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos de complicaciones diabéticas como, pero sin limitaciones, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas (p. ej., infección respiratoria, infección urinaria, infección del aparato digestivo, infección de los tejidos blandos dérmicos, infección de las extremidades inferiores, etc.), gangrena diabética, xerostomía, disminución del sentido de la audición, enfermedad
50 cerebrovascular, alteración de la circulación periférica, etc.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos como, pero sin limitaciones, obesidad, síndrome metabólico (síndrome

X), hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, dislipoproteinemia (lipoproteínas anómalas en sangre) incluyendo dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en sangre) incluyendo tipo I, II-a (hipercolesterolemia), II-b, III, IV (hipertrigliceridemia) y V (hipertrigliceridemia), niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, restenosis vascular, enfermedad neurodegenerativa, depresión, trastornos del SNC, esteatosis hepática, osteoporosis, hipertensión, enfermedades renales (p. ej., nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, enfermedad renal terminal, etc.), infarto de miocardio, angina de pecho y enfermedad cerebrovascular (p. ej., infarto cerebral, apoplejía cerebral).

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos como, pero sin limitaciones, osteoporosis, hígado graso, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, enfermedades inflamatorias (p. ej., artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o traumática, remisión de hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis [incluyendo esteatohepatitis no alcohólica], neumonía, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa), pancreatitis, síndrome de obesidad visceral, caquexia (p. ej., caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), síndrome de ovario poliquístico, distrofia muscular, tumor (p. ej., leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, remisión de la hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales como se describe a continuación. La dosis del segundo fármaco puede seleccionarse apropiadamente en base a una dosis empleada a nivel clínico. La proporción entre el compuesto de la presente invención y el segundo fármaco puede determinarse de forma adecuada según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, la situación clínica, la combinación y otros factores. En casos en los que el sujeto de administración es un humano, por ejemplo, el segundo fármaco puede usarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta posológica preferiblemente tiene actividades complementarias al compuesto de la presente invención de modo que no se afecten de forma adversa entre sí. Dichos fármacos están presentes de forma adecuada en combinación con cantidades que son eficaces para el objetivo previsto. Por consiguiente, otro aspecto descrito en este documento es una composición que comprende un compuesto de la presente invención, o un solvato, metabolito, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo fármaco, como se describe en este documento.

El compuesto de la presente invención y los principios farmacéuticamente activos adicionales pueden administrarse juntos en una composición farmacéuticamente unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede realizarse próxima en el tiempo o distante en el tiempo. Las cantidades del compuesto de la presente invención y los segundos principios activos, así como los momentos de administración relativos se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

La politerapia puede proporcionar «sinergia» y comprobarse que es «sinérgica», es decir, el efecto logrado cuando los principios activos se usan a la vez es mayor que la suma de los efectos obtenidos usando los compuestos por separado. Puede obtenerse un efecto sinérgico cuando los principios activos: 1) se coformulan y administran o suministran de forma simultánea en una formulación de administración unitaria combinada; 2) se administran mediante la alternancia o en paralelo como formulaciones independientes o 3) mediante alguna otra pauta. Cuando se administra como terapia alterna, puede obtenerse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran de forma secuencial, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas independientes. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosis eficaz de cada principio activo de forma secuencial, es decir, en serie, mientras que en la politerapia, las dosis eficaces de dos o más principios activos se administran conjuntamente.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo en combinación con fármacos adicionales como un agente terapéutico para diabetes mellitus y/o un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, como se define anteriormente.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para la diabetes mellitus que pueden usarse en combinación con un compuesto de la presente invención se incluyen preparaciones de insulina (p. ej., preparaciones de insulina animal extraída de páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina humana sintetizada mediante técnicas de ingeniería genética usando *Escherichia coli* o una levadura), un fragmento de insulina o sus derivados (p. ej., INS-i), agentes para mejorar la resistencia a la insulina (p. ej., clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su malato; GI-262570, JTT-50 1, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-Oil, FK-614), inhibidores de la alfa-glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo), biguanidas (p. ej., fenformina, metformina, buformina), secretagogos

de insulina (sulfonilureas [p. ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol]), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su sal de calcio hidratada, GLP-1J, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (p. ej., NVP-DPP-278, PT-100), agonistas beta-3 (p. ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), agonistas de amilina (p. ej., pramlintida),
 5 inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (p. ej., ácido vanádico), inhibidores de la gluconeogénesis (p. ej., inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del glucagón), inhibidores del SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (p. ej., T-1095) y similares.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para complicaciones diabéticas se incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (p. ej., tolrestat, eparestat, zenarestat, zopobestat, minairestat, fidarestat [SNK-860], CT-i12),
 10 factores neurotróficos (p. ej., NGF, NT-3, BDNF), promotores de secreción-producción de factores neurotróficos, inhibidores de PKC (p. ej., LY-333531), inhibidores de AGE (p. ej., ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltriazoilo [ALT766], EXO-226), antioxidantes de oxígeno activo (p. ej., ácido tióctico) y vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiapurida, mexiletina).

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse, por ejemplo, en combinación con fármacos antihiperlipidémicos. Los datos epidemiológicos han establecido con firmeza la hiperlipidemia como principal factor
 15 de riesgo causante de enfermedad cardiovascular (ECV) debido a la aterosclerosis. En los últimos años se ha hecho hincapié en la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol y, especialmente de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, como un paso esencial para la prevención de la ECV.

La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre las personas con diabetes, al menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento eficaz de la hiperlipidemia en la población general y en las personas con diabetes en particular es, por tanto, de una importancia
 20 médica excepcional. Entre los ejemplos de fármacos antihiperlipidémicos se incluyen compuestos estatina que son inhibidores de la síntesis del colesterol (p. ej., cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina o sus sales, etc.), inhibidores de la sintasa de escualeno o compuestos fibrato (p. ej., bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato) que presentan una acción de reducción de los triglicéridos y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse, por ejemplo, en combinación con fármacos hipotensores. La hipertensión se ha asociado con niveles elevados de insulina en sangre, afección conocida como hiperinsulinemia. La insulina, una hormona peptídica cuyas acciones principales son promover la utilización de la glucosa, la síntesis de proteínas y la formación y almacenamiento de lípidos neutros, también actúa promoviendo el
 30 crecimiento de las células vasculares y el aumento de la retención de sodio renal, entre otras cosas. Estas últimas funciones pueden conseguirse sin que se vean afectados los niveles de glucosa y son causas conocidas de hipertensión. El crecimiento de la vasculatura periférica, por ejemplo, puede causar estrechamiento de los capilares periféricos, mientras que la retención de sodio aumenta el volumen de sangre. Por tanto, la reducción de los niveles de insulina en pacientes hiperinsulinémicos puede prevenir el crecimiento vascular anómalo y la retención de sodio renal causada por niveles altos de insulina y, por tanto, aliviar la hipertensión. Entre los ejemplos fármacos
 35 hipotensores se incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p. ej., captoprilo, enalaprilo, delapirilo), antagonistas de la angiotensina II (p. ej., candesartán, cilaxetilo, losartán, eprosartán, valsartán, termisartán, irbesartán, tasosartán), antagonistas de calcio (p. ej., manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina, efonidipina) y clonidina.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse, por ejemplo, en combinación con fármacos antiobesidad. El término «obesidad» supone un exceso de tejido adiposo. La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de muchas enfermedades muy frecuentes como diabetes, aterosclerosis e hipertensión. En cierto grado, el apetito es controlado por áreas discretas del hipotálamo: un centro de la alimentación en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y un centro de la saciedad en el hipotálamo ventromedial (VMH). La corteza cerebral recibe señales positivas del centro de la alimentación que estimulan a comer y el centro de la saciedad modula este proceso enviando impulsos inhibidores al centro de alimentación. Varios procesos reguladores pueden influir sobre estos centros hipotalámicos. El centro de la saciedad puede activarse por el aumento de la glucemia y/o la insulina que se produce tras una comida. Entre los ejemplos de fármacos antiobesidad se incluyen fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (p. ej., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramon, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex), inhibidores de la lipasa pancreática (p. ej., orlistat), agonistas beta-3 (p. ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140), péptidos anorexígenos (p. ej., leptina, CNTF [factor neurotrófico ciliar] y agonistas de colecistoquinina (p. ej., lintitripta, FPL-15849).

ENSAYOS

55 Ensayo de análisis de activación de la glucoquinasa

La actividad GK (enzima humana o de rata) se determina mediante un ensayo con enzima conjugada usando piruvato quinasa (PK) y lactato deshidrogenasa (LDH) como enzimas conjugadas. La actividad GK se calcula a partir del descenso de NADH controlado mediante fotometría con un lector de placas de microvaloración (MTP) a 340 nm.

5 Para los fines de cribado, el ensayo de GK se realiza de forma rutinaria en un formato de 384-MTP en un volumen total de 33 μ l/pocillo. Se mezclaron 10 μ l de la solución de regeneración de ATP (en tampón HEPES*, pH 7,0, piruvato quinasa a 6,73 U/ml, lactato deshidrogenasa a 6,8 U/ml) y 10 μ l de la solución glucoquinasa/glucosa (15 μ g/ml de glucosa 6,6 mM, en tampón HEPES*, pH 7,0; la concentración de la solución stock de glucosa era de 660 mM en H₂O de Millipore) junto con 3 μ l de una solución de DMSO al 10 % (en tampón HEPES*, pH 7,0) que
10 contenía 3,3 veces las cantidades de los compuestos para obtener concentraciones finales del compuesto en el intervalo comprendido entre 1 nM y 30 μ M (en ocasiones 300 μ M) en la solución del ensayo (v. a continuación). Las soluciones se mezclaron durante 5 s, y tras la centrifugación a 243xg durante 5 min, las soluciones se preincubaron durante 25 min a temperatura ambiente.

15 La reacción se inició mediante la adición de 10 μ l de la solución NADH/ATP (NADH 4,29 mM, ATP 4,95 mM, en tampón HEPES*). La MTP se agitó durante 5 segundos y, a continuación, se monitorizó la absorbancia a 340 nm de forma continua en un lector de MTP (TECAN Spectro fluor plus) durante los siguientes 27 min (con un tiempo de ciclo de lectura de MTP de 199 s). Las concentraciones finales de los diversos componentes eran las siguientes: Hepes 49,5 mM, pH 7,0; PEP 1,49 mM; NADH 1,3 mM; KCl 49,5 mM; MgCl₂ 4,96 mM; Mg-ATP 1,5 mM; DTT 1,98 mM; piruvato quinasa 2,04 U/ml; lactato deshidrogenasa 2,06 U/ml; DMSO al 0,91 %; glucoquinasa 0,15 μ g/pocillo y los compuestos de ensayo en el intervalo de entre 1 nM y 300 μ M.
20

El cambio en la densidad óptica ($\Delta DO_{340 \text{ nm}}$) en presencia del compuesto se expresó en relación con el $\Delta DO_{340 \text{ nm, ctrl}}$ de la incubación control (en presencia de glucosa 2 mM y DMSO al 0,91 %), teniendo en cuenta la densidad óptica de la muestra blanco (incubación en ausencia de glucosa 2 mM). Para la determinación de la mitad de la concentración eficaz máxima (EC_{50}), se representaron los valores porcentuales del control en una gráfica semilogarítmica frente a la concentración del compuesto de interés. Los puntos de datos se ajustaron a una función de curva sigmoidea ($f(x) = ((\% - \text{Ctrl}_{\text{máx}} - \% - \text{Ctrl}_{\text{mín}}) / (1 - (EC_{50} / x)^{n(Hill)})) + \% - \text{Ctrl}_{\text{mín}}$) mediante un análisis de regresión no lineal.
25

* Tampón Hepes (Hepes 50 mM, pH 7,0; MgCl₂ 5 mM; KCl 50 mM; PEP 1,5 mM; BSA al 0,1 %). Se añadió DTT al tampón Hepes a partir de una solución stock concentrada 200 veces (en H₂O Millipore) preparada cada día. La concentración final de DTT en el tampón Hepes es de 2 mM.
30

Cultivo de células INS-1 pancreáticas

Las células INS-1 se cultivaron en un medio completo RPMI1640 que contenía piruvato sódico 1 mM, 2-mercaptoetanol 50 μ M, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM, penicilina 100 UI/ml y 100 μ g/ml de estreptomycin (CM), suplementado con glucosa 10 mM y suero de ternera fetal (STF) al 10 % (v/v) inactivado por calor, como se describe en Asfari y col. (Endocrinology 130: 167-178, 1992).
35

Ensayo de secreción de insulina

Las células INS-1 se dispusieron y cultivaron en placas de 48 pocillos. Tras 2 días de cultivo, se eliminó el medio y las células se cultivaron durante 24 h con un cambio de medio a glucosa 5 mM y STF al 1 %. A continuación, las células se lavaron con tampón HEPES bicarbonato de Krebs-Ringer (KRBH; NaCl 135 mM; KCl 3,6 mM; NaHCO₃ 5 mM; NaH₂PO₄ 0,5 mM; MgCl₂ 0,5 mM; CaCl₂ 1,5 mM y HEPES 10 mM; pH 7,4), BSA al 0,1 % con glucosa 2,8 mM y se preincubaron durante 30 min a 37 °C en el mismo tampón. A continuación las células se lavaron dos veces y se incubaron durante 1 h en KRBH BSA al 0,1 % con glucosa 2,8 o 4,2 mM y diferentes concentraciones de la molécula analizada. La concentración de insulina en los sobrenadantes recogidos se midió con un ELISA empleando un anticuerpo de rata frente a insulina (Insulin Rat Elit PLUS, ref. cat. 10-1145-01).
40

45 Para ilustrar la invención se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se entenderá que estos ejemplos no limitan la invención y solo pretenden sugerir un método para poner en práctica la invención.

Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios activadores de la glucoquinasa diferentes de la invención y se considera que los métodos alternativos de preparación de los compuestos de esta invención están dentro del objetivo de esta descripción. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no incluidos como ejemplos según la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante grupos de interferencia protegidos de forma adecuada, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones habituales en las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá
50

que otras reacciones descritas en este documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad a la preparación de otros compuestos de la invención.

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

Espectrometría de masas (EM): EI (ionización por impacto electrónico) M⁺

10 FAB (bombardeo rápido de átomos) (M+H)⁺

ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺ (a menos que se indique lo contrario)

Puntos de fusión (p.f.): los puntos de fusión se determinan con un aparato BÜCHI Melting Point B-540.

Condiciones de CL-EM

15 Los datos de masa (MH⁺, administrados como valores m/z) se obtuvieron de las mediciones de CL-EM y se registraron con un sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con un detector ELS Secex 75 de ERC con las siguientes características: fuente de iones: electropulverización (modo positivo); barrido: 100-1000 m/z; voltaje de fragmentación: 60 V; Temperatura del gas: 300°C, DAD: 220 nm.

Caudal: 2,4 ml/min. El divisor utilizado reducía el caudal después de la DAD para la EM a 0,75 ml/min.

20 Columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6

Solvente: LiChrosolv (Merck KGaA)

Solvente A: H₂O (TFA al 0,01 %)

Solvente B: ACN (TFA al 0,01 %)

Método A: en 2,6 min de 96 % de A a 100 % de B. Seguido de 0,7 min a 100 % de B.

25 Condiciones de la SFC para la separación de enantiómeros

Berger SFCTM Minigram (tubos: modo preparativo)

columna: Chiralpak AS-H (Daicel), 5 µm; 4,6 mm x 250 mm

eluyente: método A: 85 % de CO₂/15 % de MeOH; método B: 70 % de CO₂/30 % de MeOH

flujo: 5 ml/min

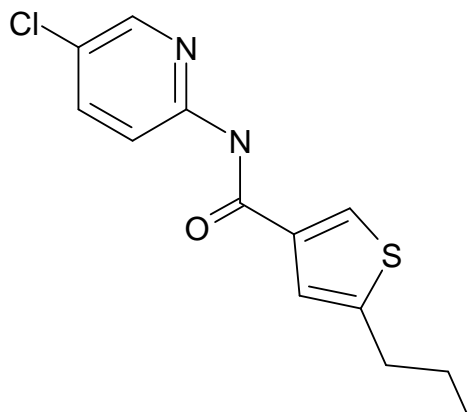
30 presión de salida: 100 bares

temperatura de la columna: 35 °C

UV: 250 nm

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

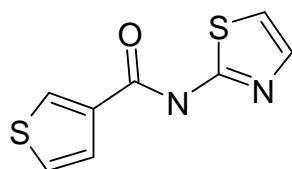
35

Ejemplo 1

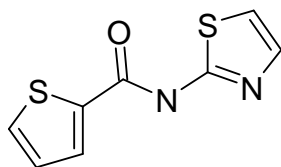
(5-Cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico

5 Se disuelven ácido 5-propiltiofeno-3-carboxílico (1,5 mmol), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (1,1 eq), 2-amino-5-clorpiridina (1,1 eq.), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,1 eq) y 4-metilmorfolina (1,6 eq.) en DMF y se agita durante cuatro días a temperatura ambiente. Se añade agua a la solución de reacción y se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaOH 1N y salmuera, se secan sobre N_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. Se obtiene el ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico después de la
10 cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo) como un sólido incoloro con un rendimiento del 11 %. HPLC (método A): 3,56 min; CL-EM (método A): 2,58 min, 281,00 (MH^+); RMN 1H (DMSO- d_6 500 MHz): δ [ppm] 10,715 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J=2,6 Hz), 8,343 (d, 1H, J=1,1 Hz), 8,2 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,933 (dd, 1H, J=2,6 Hz, J=8,9 Hz), 7,415 (d, 1H, J=1,1 Hz), 2,779 (t, 2H, J=7,4 Hz), 1,657 (sextuplete, 2H, J=7,4 Hz), 0,942 (t, 3H, J=7,4 Hz).

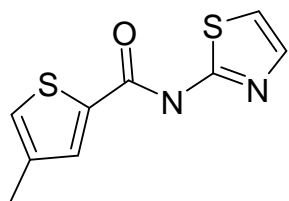
Los compuestos siguientes se pueden sintetizar por medio de una ruta de reacción similar a la del ejemplo 1:

Ejemplo 2

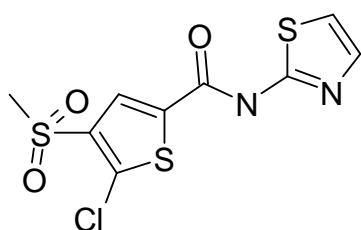
15 Tiazol-2-ilamida del ácido tiofeno-3-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 48 %, HPLC (método A): 2,81 min, CLEM (método A): 1,59 min, 211 m/z (MH^+)

Ejemplo 3

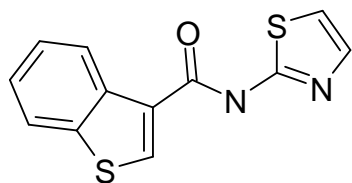
20 Tiazol-2-ilamida del ácido tiofeno-2-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 23 %, HPLC (método A): 2,83 min, CLEM (método A): 1,61 min, 211 m/z (MH^+)

Ejemplo 4

Tiazol-2-ilamida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 51 %, HPLC (método A): 2,99 min, CLEM (método A): 1,83 min, 225 m/z (MH⁺)

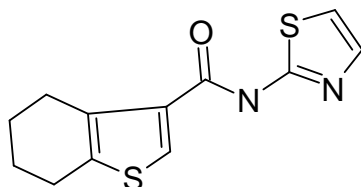
5 Ejemplo 5

Tiazol-2-ilamida del ácido 5-cloro-4-metanosulfonyl-tiofeno-2-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 4 %, HPLC (método A): 2,92 min, CLEM (método A): 1,72 min, 323 m/z (MH⁺)

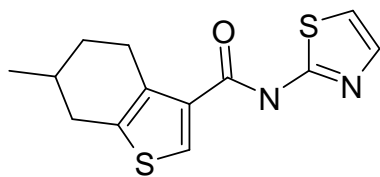
Ejemplo 6

10

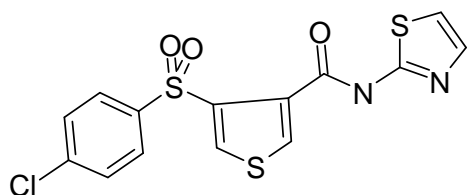
Tiazol-2-ilamida del ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 5 %, HPLC (método A): 3,21 min, CLEM (método A): 2,12 min, 261 m/z (MH⁺)

Ejemplo 7

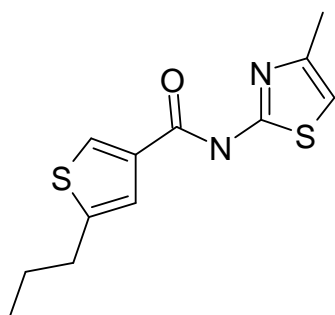
15 Tiazol-2-ilamida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico: sólido de color amarillo, rendimiento del 8 %, HPLC (método A): 3,31 min, CLEM (método A): 2,26 min, 265 m/z (MH⁺)

Ejemplo 8

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 10 %, HPLC (método A): 3,47 min, CLEM (método A): 2,46 min, 279,2 m/z (MH⁺)

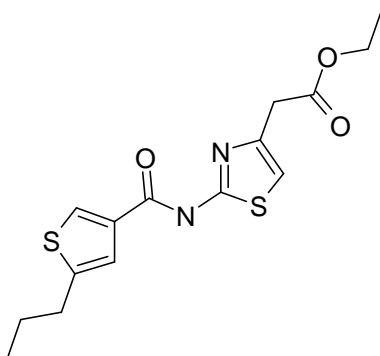
5 **Ejemplo 9**

Tiazol-2-ilamida del ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-tiofeno-3-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 41 %, HPLC (método A): 3,19 min, CLEM (método A): 2,08 min, 385 m/z (MH⁺)

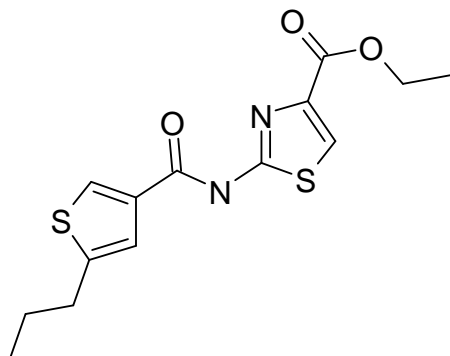
Ejemplo 10

10

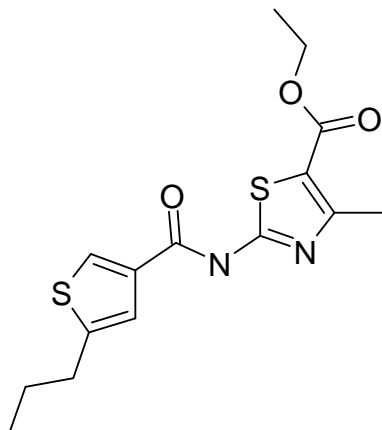
(4-Metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 42 %, HPLC (método A): 3,37 min, CLEM (método A): 2,35 min, 267,2 m/z (MH⁺)

Ejemplo 11

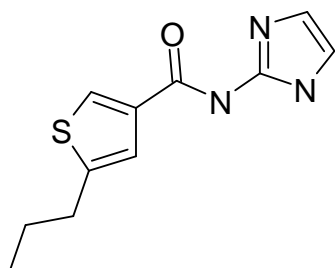
15 Éster etílico del ácido {2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético: aceite de color marrón, rendimiento del 16 %, HPLC (método A): 3,47 min, CLEM (método A): 2,42 min, 339,2 m/z (MH⁺)

Ejemplo 12

Éster etílico del ácido 2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 5 %, HPLC (método A): 3,49 min, CLEM (método A): 2,45 min, 325,2 m/z (MH⁺)

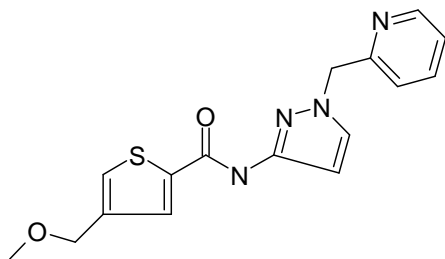
5 **Ejemplo 13**

Éster etílico del ácido 4-metil-2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 39 %, HPLC (método A): 3,64 min, CLEM (método A): 2,66 min, 339,2 m/z (MH⁺)

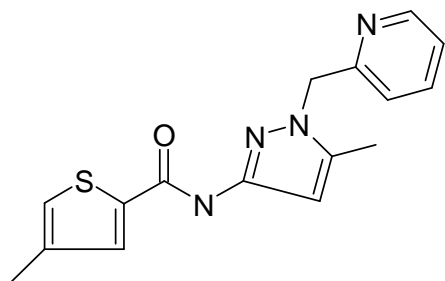
Ejemplo 14

10

(1H-Imidazol-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 36 %, HPLC (método A): 2,84 min, CLEM (método A): 1,46 min, 236,2 m/z (MH⁺)

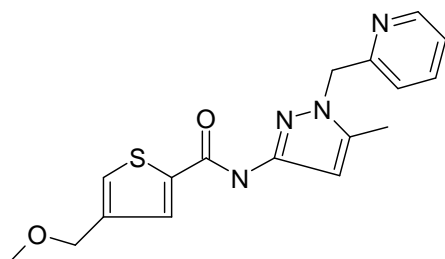
Ejemplo 15

(1-Piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metoximetil-tiofeno-2-carboxílico: CLEM 329,2 m/z (MH+)

Ejemplo 16

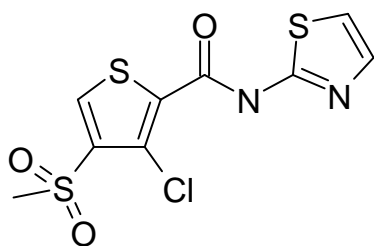
5

(5-Metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico: CLEM 313,1 m/z (MH+)

Ejemplo 17

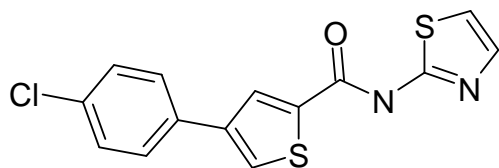
10

(5-Metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metoximetil-tiofeno-2-carboxílico: CLEM 343,2 m/z (MH+)

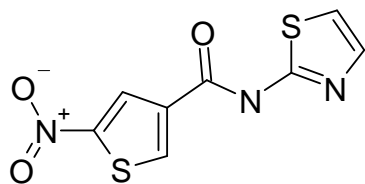
Ejemplo 18

Tiazol-2-ilamida del ácido 3-cloro-4-metanosulfonyl-tiofeno-2-carboxílico: sólido de color naranja, rendimiento del 27 %, HPLC (método A): 2,75 min, CLEM (método A): 1,47 min, 323 m/z (MH+)

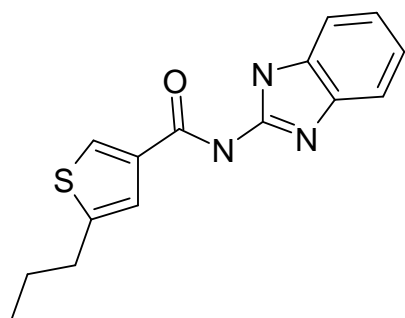
15

Ejemplo 19

Tiazol-2-ilamida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 71 %, HPLC (método A): 3,49 min, CLEM (método A): 2,45 min, 321 m/z (MH⁺)

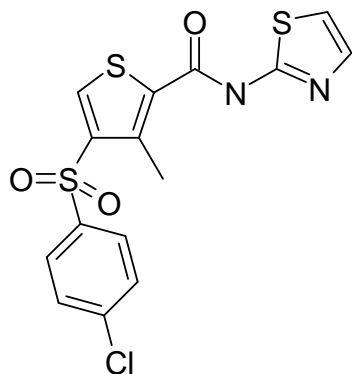
5 Ejemplo 20

Tiazol-2-ilamida del ácido 5-nitro-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color marrón, rendimiento del 36 %, HPLC (método A): 2,97 min, CLEM (método A): 1,79 min, 256 m/z (MH⁺)

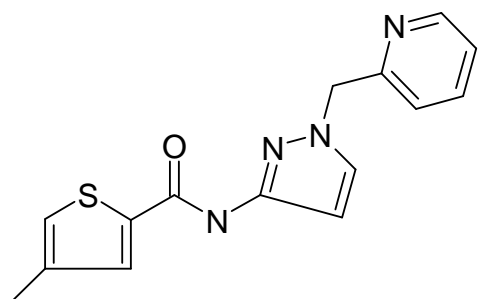
Ejemplo 21

10

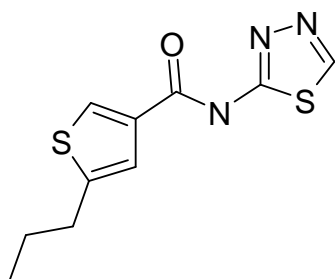
(1H-Benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 37 %, HPLC (método A): 3,12 min, CLEM (método A): 1,81 min, 286,2 m/z (MH⁺)

Ejemplo 22

15 Tiazol-2-ilamida del ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 64 %, HPLC (método A): 3,31 min, CLEM (método A): 2,2 min, 399 m/z (MH⁺)

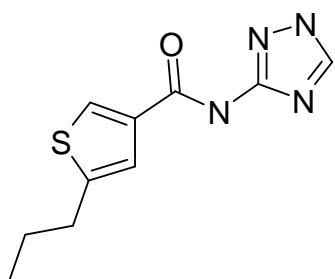
Ejemplo 23

(1-Piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico: CLEM 291,1 m/z (MH⁺)

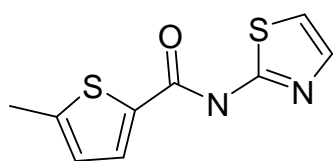
Ejemplo 24

5

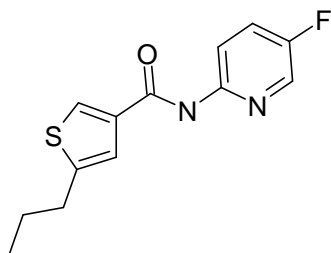
[1,3,4]Tiadiazol-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 27 %, HPLC (método A): 3,16 min, CLEM (método A): 2,02 min, 254 m/z (MH⁺)

Ejemplo 25

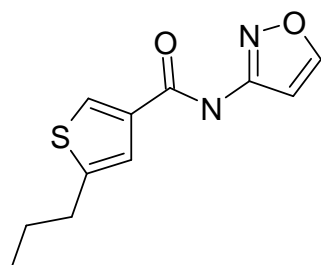
10 (1H-[1,2,4]Triazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 60 %, HPLC (método A): 3,23 min, CLEM (método A): 2,23 min, 237,2 m/z (MH⁺)

Ejemplo 26

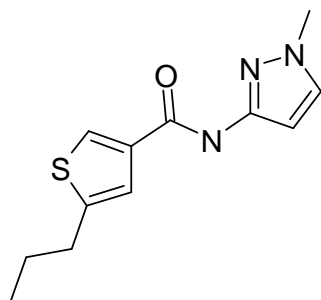
15 Tiazol-2-ilamida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico: sólido de color marrón, rendimiento del 56 %, HPLC (método A): 2,96 min, CLEM (método A): 1,82 min, 225 m/z (MH⁺)

Ejemplo 27

(5-Fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color amarillo, rendimiento del 31 %, HPLC (método A): 3,4 min, CLEM (método A): 2,38 min, 265,2 m/z (MH⁺)

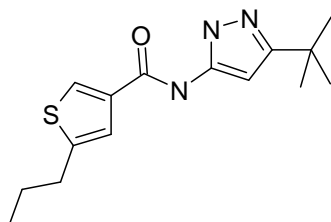
5 **Ejemplo 28**

Isoxazol-3-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 16 %, HPLC (método A): 3,21 min, CLEM (método A): 2,11 min, 237,2 m/z (MH⁺)

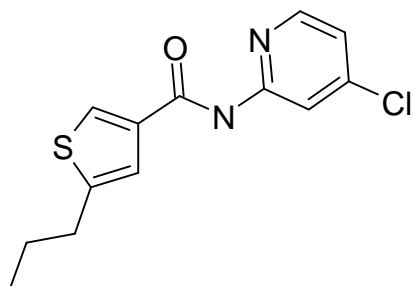
Ejemplo 29

10

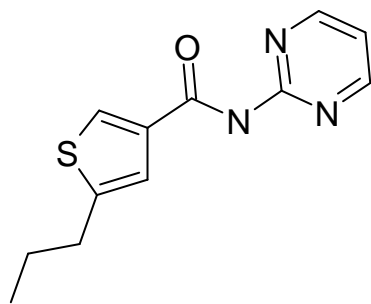
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 70 %, HPLC (método A): 3,08 min, CLEM (método A): 1,95 min, 250,2 m/z (MH⁺)

Ejemplo 30

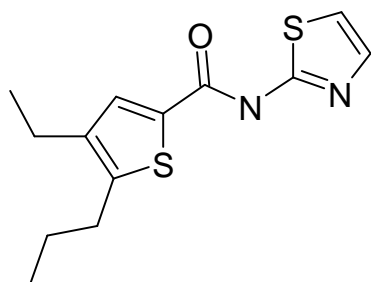
15 (5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 5 %, HPLC (método A): 3,19 min, CLEM (método A): 2,23 min, 292,2 m/z (MH⁺)

Ejemplo 31

(4-Cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: aceite incoloro, rendimiento del 4 %, HPLC (método A): 3,41 min, CLEM (método A): 2,58 min, 281 m/z (MH⁺)

5 **Ejemplo 32**

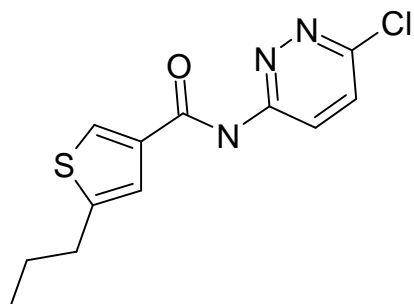
Pirimidin-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: aceite de color amarillo, rendimiento del 14 %, HPLC (método A): 2,87 min, CLEM (método A): 1,76 min, 248,2 m/z (MH⁺)

Ejemplo 33

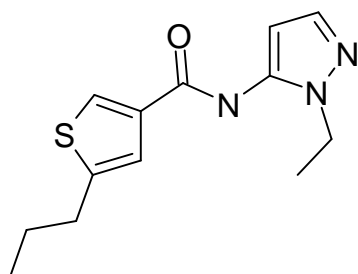
10

Tiazol-2-ilamida del ácido 4-etil-5-propil-tiofeno-2-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 44 %, HPLC (método A): 3,44 min, CLEM (método A): 2,49 min, 281,2 m/z (MH⁺); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ [ppm] 12,489 (s, 1H), 8,078 (s, 1H), 7,523 (d, 1H, J=3,5 Hz), 7,229 (d, 1H, J=3,5 Hz), 2,742 (t, 2H, J=7,6 Hz), 2,542 (t, 2H, J=7,6 Hz), 1,62 (sextuplete, 2H, J=7,6 Hz), 1,182 (t, 3H, J=7,6 Hz), 0,949 (t, 3H, J=7,2 Hz),

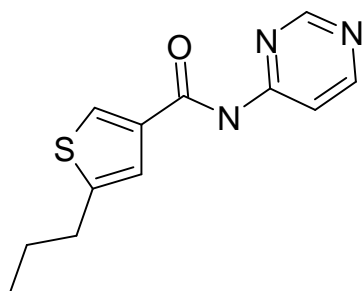
15

Ejemplo 34

(6-Cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 4 %, HPLC (método A): 3,32 min, CLEM (método A): 2,3 min, 282,2 m/z (MH⁺)

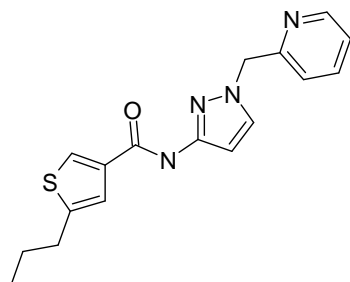
5 Ejemplo 35

(2-Etil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 15 %, HPLC (método A): 3,08 min, CLEM (método A): 2 min, 246,2 m/z (MH⁺)

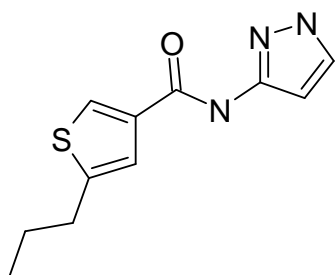
Ejemplo 36

10

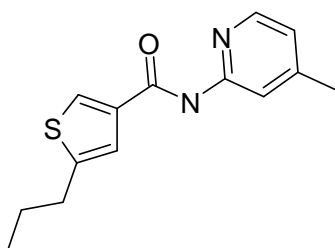
Pirimidin-4-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color amarillo, rendimiento del 60 %, HPLC (método A): 2,97 min, CLEM (método A): 2,07 min, 248,2 m/z (MH⁺)

Ejemplo 37

(1-Piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color beige, rendimiento del 86 %, HPLC (método A): 2,89 min, CLEM (método A): 1,91 min, 327,2 m/z (MH⁺)

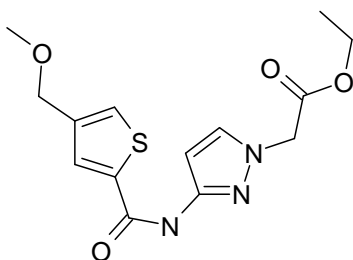
5 Ejemplo 38

(1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: sólido de color amarillo, rendimiento del 2 %, HPLC (método A): 2,95 min, CLEM (método A): 1,82 min, 236,2 m/z (MH⁺)

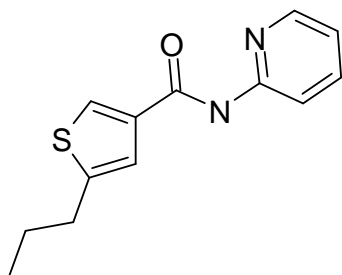
Ejemplo 39

10

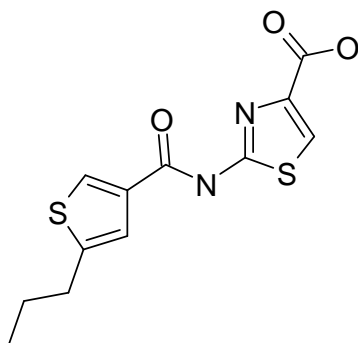
(4-Metil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: aceite de color amarillo, rendimiento del 10 %, HPLC (método A): 2,89 min, CLEM (método A): 1,79 min, 261,2 m/z (MH⁺)

Ejemplo 40

15 Éster etílico del ácido {3-[(4-metoximetil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirazol-1-il}-acético: CLEM 324 m/z (MH⁺)

Ejemplo 41

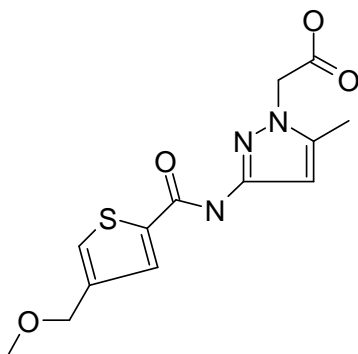
Piridin-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico: aceite de color amarillo, rendimiento del 4 %, HPLC (método A): 2,87 min, CLEM (método A): 1,83 min, 247,2 m/z (MH+).

5 Ejemplo 42

Ácido 2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

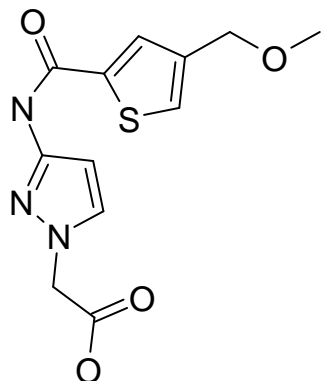
Se disuelve éster etílico del ácido 2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-carboxílico (0,077 mmol) en EtOH (0,5 ml) y se añade NaOH 1N (2,5 eq). La solución de reacción se agita durante 20 horas a 40 °C. El pH se ajusta a 2 y el precipitado se filtra. Se obtiene el ácido 2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-carboxílico como un sólido incoloro con un rendimiento del 61 %. HPLC (método A): 3,2 min, CLEM (método A): 2,05 min, 297 m/z (MH+)

Los compuestos siguientes se pueden sintetizar por medio de una ruta de reacción similar a la del ejemplo 42:

Ejemplo 43

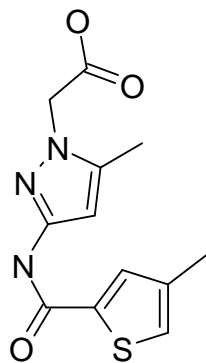
Ácido {3-[(4-metoximetil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-5-metil-pirazol-1-il}-acético: CLEM 310,1 m/z (MH+)

Ejemplo 44



Ácido {3-[(4-metoximetil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirazol-1-il)-acético: CLEM 296 m/z (MH+)

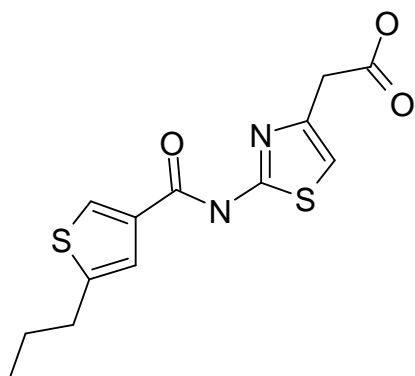
Ejemplo 45



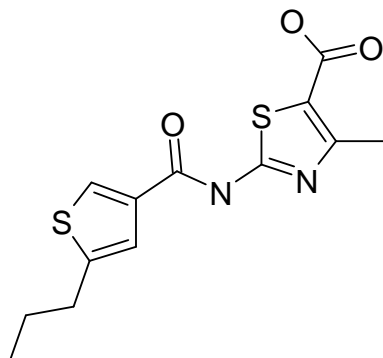
5

Ácido {5-metil-3-[(4-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirazol-1-il)-acético: CLEM 280 m/z (MH+)

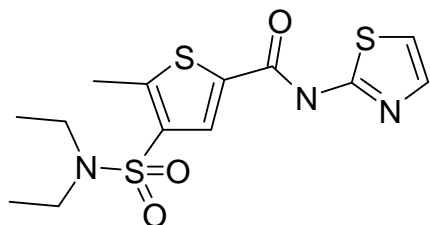
Ejemplo 46



10 Ácido {2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il)-acético: sólido incoloro, rendimiento del 79 %, HPLC (método A): 3,16 min, CLEM (método A): 2,03 min, 311 m/z (MH+)

Ejemplo 47

Ácido 4-metil-2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico: sólido incoloro, rendimiento del 87 %, HPLC (método A): 3,12 min, CLEM (método A): 1,9 min, 311 m/z (MH⁺)

5 Ejemplo 48

Tiazol-2-ilamida del ácido 4-dietilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico

Etapa A: se disuelve ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico (30,5 mmol) en etanol (53 ml), se añade H₂SO₄ (0,5 eq) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 días. El solvente se elimina al vacío y el material restante se disuelve en diclorometano. La capa orgánica se extrae con NaHCO₃ saturado y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se elimina al vacío. Se obtiene el éster etílico del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico como un aceite de color marrón con un rendimiento del 67 %. HPLC (método A): 3,36 min, CLEM (método A): 2,20 min, 171,2 m/z (MH⁺)

Etapa B: se disuelve éster etílico del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico (11,7 mmol) en ácido clorosulfónico (4 ml) a -4 °C y se agita durante 3 horas. La solución de reacción se diluye con diclorometano y se añade agua con hielo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina al vacío. Se obtiene el éster etílico del ácido 4-clorosulfonil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico como un aceite de color marrón con un rendimiento del 35 %. HPLC (método A): 3,57 min, CLEM (método A): 2,48 min, 269,0 m/z (MH⁺)

Etapa C: se disuelve éster etílico del ácido 4-clorosulfonil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico (0,9 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y se añade una suspensión de dietilamina (1,1 eq.), acetato sódico (2 eq) en diclorometano (1 ml). La reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de agua, la reacción se extrae con diclorometano. Se obtiene el éster etílico del ácido 4-dietilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico después de la eliminación del solvente orgánico al vacío como un aceite de color amarillo con un rendimiento del 32 %. HPLC (método A): 3,47 min, CLEM (método A): 2,37 min, 306,2 m/z (MH⁺)

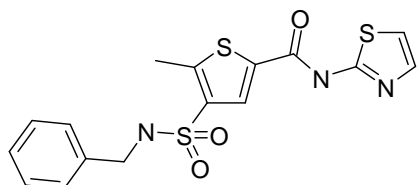
Etapa D: se disuelve éster etílico del ácido 4-dietilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico (0,29 mmol) en EtOH (0,5 ml) y se añade NaOH 1N (2,5 eq). La solución de reacción se agita durante 24 horas a 40 °C. El pH se ajusta a 2 y el precipitado se filtra. Se obtiene el ácido 4-dietilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico como un sólido incoloro con un rendimiento del 84 %. HPLC (método A): 3,03 min, CLEM (método A): 1,81 min, 278,2 m/z (MH⁺)

Etapa E: se disuelven ácido 4-dietilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico (0,25 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,1 eq), 2-amino-tiazol (1,1 eq.), 1-hidroxibenzotriazolhidrato (1,1 eq) y 4-metilmorfolina (1,6 eq.) en DMF y se agita durante cuatro días a temperatura ambiente. Se añade agua a la solución de reacción y se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaOH 1N y salmuera, se secan sobre N₂SO₄ y el solvente se elimina al vacío. Se obtiene tiazol-2-ilamida del ácido 4-dietilsulfamoil-5-metil-

tiofeno-2-carboxílico tras la cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo) como un sólido de color beige con un rendimiento del 49 %. HPLC (método A): 3,24 min, CLEM (método A): 2,12 min, 360,1 m/z (MH⁺); RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): d [ppm] 12,875 (a, 1H), 8,371 (a, 1H), 7,55 (d, 1H, J=3,6 Hz), 7,276 (a, 1H), 3,253 (c, 4H), 2,696 (s, 3H), 1,096 (t, 6H).

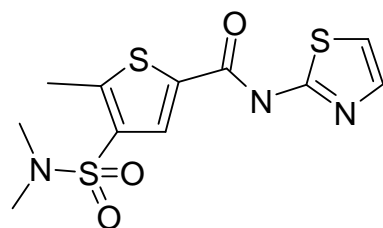
- 5 Los compuestos siguientes se pueden sintetizar por medio de reacciones similares a las del ejemplo 48:

Ejemplo 49



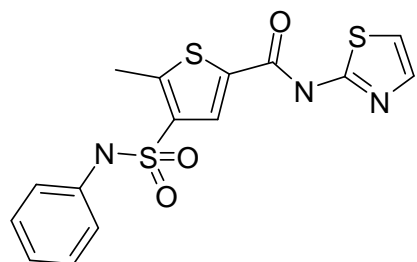
Tiazol-2-ilamida del ácido 4-bencilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico: sólido de color beige, HPLC (método A): 3,24 min, CLEM (método A): 2,08 min, 394 m/z (MH⁺)

10 **Ejemplo 50**



Tiazol-2-ilamida del ácido 4-dimetilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico: sólido de color beige, HPLC (método A): 3,07 min, CLEM (método A): 1,88 min, 332 m/z (MH⁺)

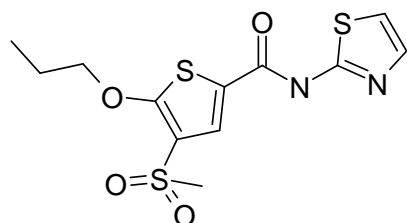
Ejemplo 51



15

Tiazol-2-ilamida del ácido 5-metil-4-fenilsulfamoil-tiofeno-2-carboxílico: sólido de color marrón, HPLC (método A): 3,2 min, CLEM (método A): 2,07 min, 380,1 m/z (MH⁺)

Ejemplo 52

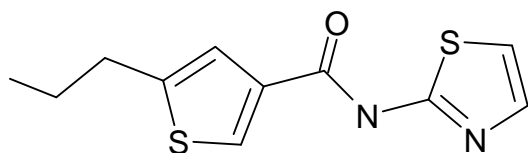


20 Tiazol-2-ilamida del ácido 4-metanosulfonil-5-propoxi-tiofeno-2-carboxílico

Etapa A: se disuelve 1-propanol (1 mmol) en THF (4 ml) y NaH (5,1 eq., suspensión al 60 % en parafina líquida) y se añade ácido 5-cloro-4-metanosulfonyl-tiofeno-2-carboxílico (1 eq.). La suspensión se agita durante cuatro horas a 60 °C y 15 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar el solvente al vacío, el producto se extrae con diclorometano y agua, se ajusta el pH de la fase acuosa a 2 con HCl 1N y se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas se combinan y el solvente se elimina al vacío. Se obtiene el ácido 4-metanosulfonyl-5-propoxi-tiofeno-2-carboxílico como un sólido de color marrón con un rendimiento del 56 %. HPLC (método A): 2,77 min, CLEM (método A): 1,49 min, 265,0 m/z (MH⁺)

Etapa B: se disuelve ácido 4-metanosulfonyl-5-propoxi-tiofeno-2-carboxílico (0,5 mmol) en tionilcloruro (1 ml) y THF (1 ml) y se calienta a 60 °C durante 2 horas. El solvente se elimina al vacío. El sólido restante se disuelve en diclorometano (0,75 ml) y trietilamina (0,1 ml) y se añade 2-aminotiazol (1,5 eq.). La suspensión se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtra y se lava con diclorometano. Se obtiene tiazol-2-ilamida del ácido 4-metanosulfonyl-5-propoxi-tiofeno-2-carboxílico como un sólido de color beige con un rendimiento del 51 %. HPLC (método A): 3,00 min, CLEM (método A): 1,87 min, 347 m/z (MH⁺); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 12,81 (s, 1H), 8,376 (s, 1H), 7,523 (d, 1H, J=3,5 Hz), 7,244 (d, 1H, J=3,5 Hz), 4,341 (t, 2H, J=6,3 Hz), 3,203 (s, 3H), 1,908-1,820 (m, 2H), 1,02 (t, 3H, J=7,5 Hz).

Ejemplo 53



Tiazol-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico

Ejemplo 54

20 Datos farmacológicos

Tabla 1 Ensayo de activación de glucoquinasa

Ejemplo	Veces de activación de hGK a 30 μM	EC50/μM de hGK
1		
2	1,3	
3	1,3	
4	3,4	
5	1,9	5,9
6	1,2	
7	1,2	
8	1,6	
9		
10	5,2	9,3
11	4,9	15

ES 2 581 386 T3

Ejemplo	Veces de activación de hGK a 30 μ M	EC50/ μ M de hGK
12	2,6	5
13	1,5	
14	2,1	
15	3	
16	1,3	
17	1,8	
18	1,2	
19	1,5	
20	1,4	
21	2,4	
22		
23	3,8	
24	2,4	
25		
26	1,5	
27	2,1	
28	2	
29	5,5	
30		
31	2,7	
32		
33	9,4	
34		
35	1,2	
36	2,7	
37	3,6	
38	2,7	

Ejemplo	Veces de activación de hGK a 30 µM	EC50/µM de hGK
39	2,4	
40	2,6	4,2
41	2,5	
42	3,3	9
43	1,2	
44	1,7	
45		
46	2,1	
47		
48	6,4	3,9
49	1,3	
50	2,6	3,9
51		
52	2,1	10
53	5,6	10

Los ejemplos siguientes hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.

Ejemplo B: supositorios

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

Ejemplo C: solución

Se prepara una solución de 1 g de un compuesto activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

15 **Ejemplo D: pomada**

Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asepticas.

Ejemplo E: comprimidos

Se prensa una mezcla de 1 kg de principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

5 **Ejemplo F: grageas**

Los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

Ejemplo G: cápsulas

10 Se introducen 2 kg de principio activo según la invención dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: ampollas

Una solución de 1 kg de principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

15 **Bibliografía**

- Wilson JE: The hexokinase gene family. En Glucokinase and Glycemic Disease: From Basics to Novel Therapeutics. Front Diabetes. Vol. 16. Matschinsky FM, Magnuson MA, Eds. Basel, Karger, 2004
- 20 Matschinsky, F. M. Diabetes 1996, 45, 223-41.
- Matschinsky F.M.; Magnuson M.A. eds. Glucokinase and Glycemic Disease: From Basics to Novel Therapeutics. Basel:Karger, 2004
- Rotter y col. Diabetes mellitus (1990): Theory and practice Rifkin and Porte (Eds) NY, 378-413
- Bell y col. 1996
- Froguel y col. 2003
- 25 Bali y col. 1995
- Postic y col. 1999

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:

ácido {3-[(4-metoximetil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-5-metil-pirazol-1-il}-acético, ácido {3-[(4-metoximetil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirazol-1-il}-acético, tiazol-2-ilamida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-cloro-4-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico, ácido {5-metil-3-[(4-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirazol-1-il}-acético, tiazol-2-ilamida del ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-tiofeno-3-carboxílico, (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, éster etílico del ácido {2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético, éster etílico del ácido 2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, éster etílico del ácido 4-metil-2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico, (1H-imidazol-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metoximetil-tiofeno-2-carboxílico, (5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico, (5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metoximetil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 3-cloro-4-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-nitro-tiofeno-3-carboxílico, ácido {2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético, (1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico, ácido 2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, (1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico, [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico, ácido 4-metil-2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico, (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-amino-tiofeno-3-carboxílico, (5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (4-cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, pirimidin-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-etil-5-propil-tiofeno-2-carboxílico, (6-cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (2-etil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, pirimidin-4-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (4-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, éster etílico del ácido {3-[(4-metoximetil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirazol-1-il}-acético, piridin-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-bencilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-dietilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-metil-4-fenilsulfamoil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-metanosulfonil-5-propoxi-tiofeno-2-carboxílico

y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes mellitus no dependiente de insulina, obesidad, neuropatía y/o nefropatía.

2. Un medicamento que comprende al menos un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:

ácido {3-[(4-metoximetil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-5-metil-pirazol-1-il}-acético, ácido {3-[(4-metoximetil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirazol-1-il}-acético, tiazol-2-ilamida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-cloro-4-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico, ácido {5-metil-3-[(4-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-pirazol-1-il}-acético, tiazol-2-ilamida del ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-tiofeno-3-carboxílico, (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, éster etílico del ácido {2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético, éster etílico del ácido 2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, éster etílico del ácido 4-metil-2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico, (1H-imidazol-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metoximetil-tiofeno-2-carboxílico, (5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico, (5-metil-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metoximetil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 3-cloro-4-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-nitro-tiofeno-3-carboxílico, ácido {2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético, (1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico, ácido 2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, (1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico, [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico, ácido 4-metil-2-[(5-propil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico, (5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-amino-tiofeno-3-carboxílico, (5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (4-cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, pirimidin-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-etil-5-propil-tiofeno-2-carboxílico, (6-cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (2-etil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, pirimidin-4-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, (4-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, éster etílico del ácido {3-[(4-metoximetil-tiofeno-2-

carbonil)-amino]-pirazol-1-il}-acético, piridin-2-ilamida del ácido 5-propil-tiofeno-3-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-bencilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-dietilsulfamoil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-metil-4-fenilsulfamoil-tiofeno-2-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 4-metanosulfonyl-5-propoxi-tiofeno-2-carboxílico

- 5 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.