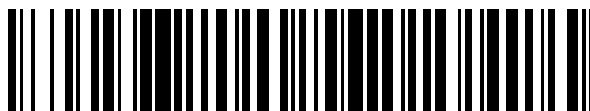


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 209**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11716736 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2558461**

54 Título: **Nuevos activadores de la glucocinasa y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

14.04.2010 US 323957 P

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

11.02.2016

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**MENG, WEI y
CHENG, PETER T. W.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 559 209 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

Nuevos activadores de la glucocinasa y métodos de uso de los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fosfonato y fosfinato que son activadores de la enzima glucocinasa y que, por tanto, son útiles en el tratamiento de la diabetes, y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de la diabetes, especialmente de la diabetes de tipo II.

10

Antecedentes de la invención

La enzima glucocinasa (GC), que se encuentra principalmente en las células β pancreáticas y en las células parenquimales del hígado, cataliza la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato, lo que es la primera etapa del metabolismo de la glucosa. La glucocinasa también es una enzima que controla la velocidad del metabolismo de la glucosa en las células β pancreáticas y las células parenquimales del hígado, desempeñando un papel importante en la homeostasis de la glucosa en todo el organismo.

15

Liag, Y. *et al.*, (*Biochem. J.*, 309:167-173 (1995)) han publicado el hallazgo de que la diabetes de tipo II (de aparición en la madurez) en los jóvenes (MODY-2) se debe a mutaciones de pérdida de función en el gen de la glucocinasa, lo que sugiere que la glucocinasa también funciona como un sensor de la glucosa en los seres humanos. Así pues, los compuestos que activan la glucocinasa y que, por tanto, aumentan la sensibilidad del sistema sensor de la glucocinasa, aumentando de ese modo la secreción de insulina serán útiles en el tratamiento de la hiperglucemia y de la diabetes de tipo II.

20

25

Los activadores de la glucocinasa han demostrado ser eficaces en la potenciación de: 1) el efecto de la glucosa sobre la liberación de insulina a partir de islotes pancreáticos de rata y de ser humano aislados; y 2) la inducción de la glucosa de la glucocinasa de los islotes pancreáticos en islotes de rata cultivados aislados (por ejemplo, Matschinsky, F. M. *et al.*, "Diabetes", 55:1 (2006), y (Matschinsky, F. M. *et al.*, eds., "Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", Karger, publ., capítulo 6, pág. 360-378 (2004)). En estudios de modelos de animales diabéticos, se ha demostrado que los activadores de la glucocinasa estimulan la liberación de la insulina, potencian la síntesis del glicógeno y reducen la producción de glucosa hepática en estudios de pinzamiento pancreático. Cabe señalar que se ha demostrado que los activadores de la glucocinasa reducen de un modo dependiente de la dosis los niveles de glucosa en sangre en diferentes modelos animales convencionales de diabetes de tipo 2, tales como ratones *ob/ob*, ratones *db/db* y rata Zucker *fa/fa* en estudios de monodosis agudos, y también mejoraron eficazmente la excursión de la glucosa en ratones tanto C57/BL6J normales como *ob/ob* en ensayos de tolerancia a la glucosa oral (por ejemplo en Matschinsky, F. M. *et al.*, eds., "Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", Karger, publ., capítulo. 6, pág. 360-378 (2004); así como Fyfe, M. C. *et al.*, "Diabetologia", 50:1277 (2007)).

30

35

40

También se ha mostrado que los activadores de la glucocinasa tienen eficacia antidiabética en modelos animales crónicos de diabetes de tipo II. Por ejemplo, en un estudio de 9 días realizado en ratones *ob/ob*, un activador de la glucocinasa mejoró el perfil general de la glucosa mientras mostraba efectos antihiper-glucémicos comparables en los ensayos de tolerancia a la glucosa oral al comienzo y al final del estudio (Fyfe, M. C. *et al.*, "Diabetologia", 50:1277 (2007)). En otro caso, en un estudio crónico de 40 semanas, un activador de la glucocinasa evitó el desarrollo de hiperglucemia en ratones con obesidad inducida por la dieta que eran intolerantes a la glucosa. Los ratones con obesidad inducida por la dieta con un activador de la glucocinasa mostraron una mejora significativa en la excursión de la glucosa en un ensayo de tolerancia a la glucosa oral al final del estudio con respecto al grupo de control (Matschinsky, F. M. *et al.*, eds., "Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", Karger, publ., capítulo. 6, pág. 360-378 (2004)).

45

50

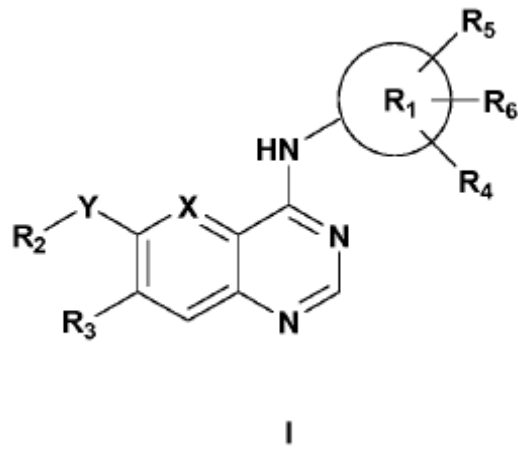
El documento EP-A-1734040 desvela derivados de quinazolina o piridopirimidina sustituidos para su uso en la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.

55

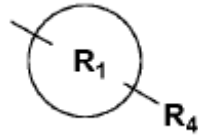
El documento EP-A-2221301 desvela derivados de heteroariloxi-quinazolina para su uso en el tratamiento de la diabetes y de la obesidad.

Sumario de la invención

60 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura I

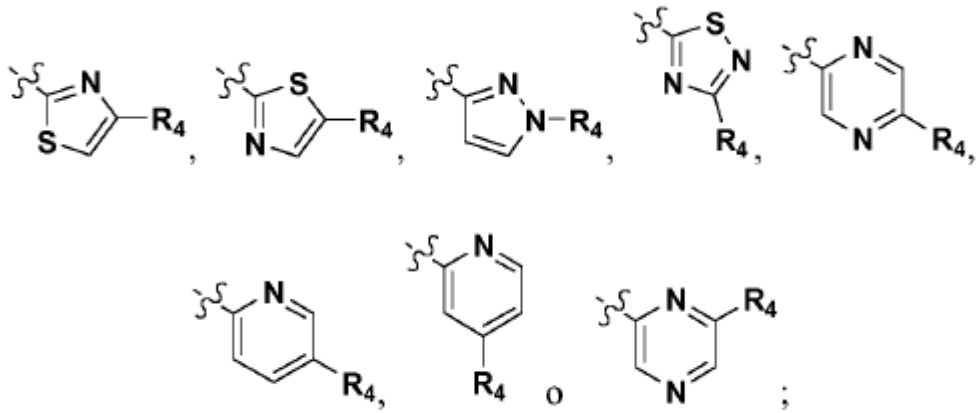


en la que

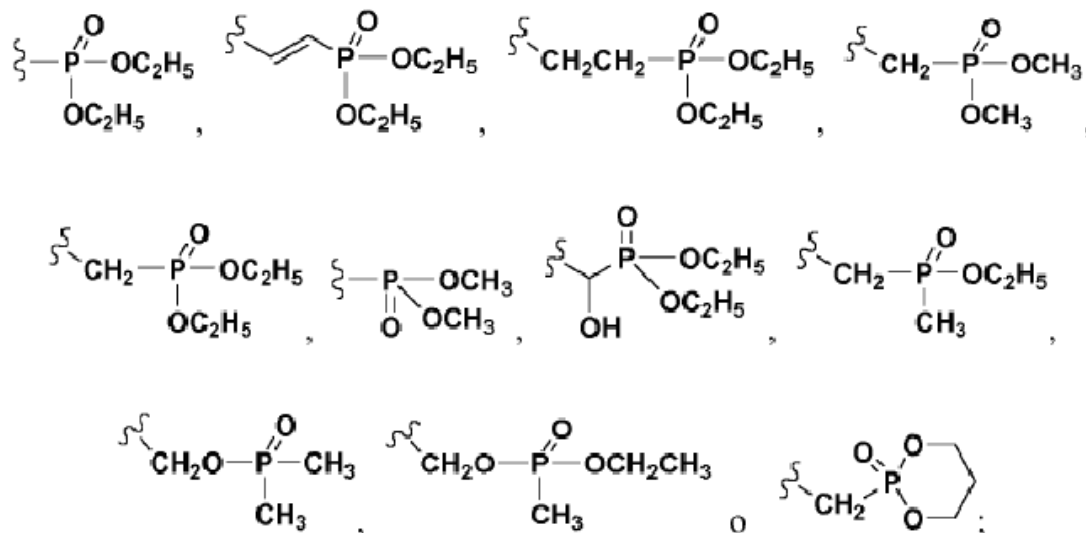


5

es



R₄ es



R₅ y R₆ son hidrógeno;

X es CH;

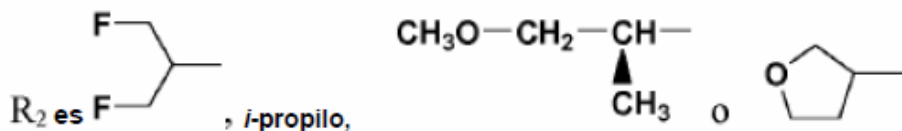
Y es O;

R₃ es H;

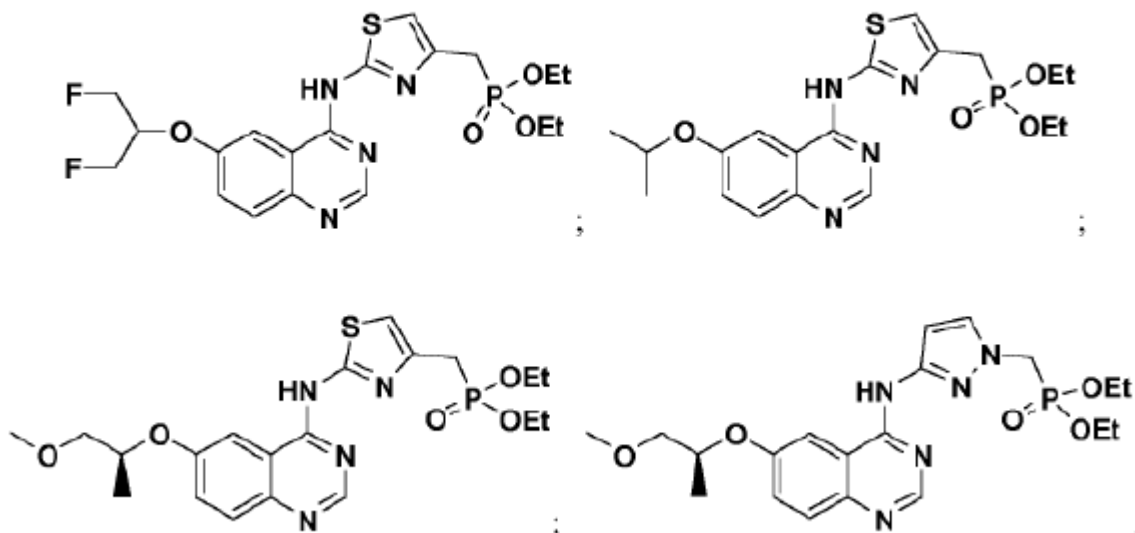
R₂ es alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, dihalo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, o un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros; y

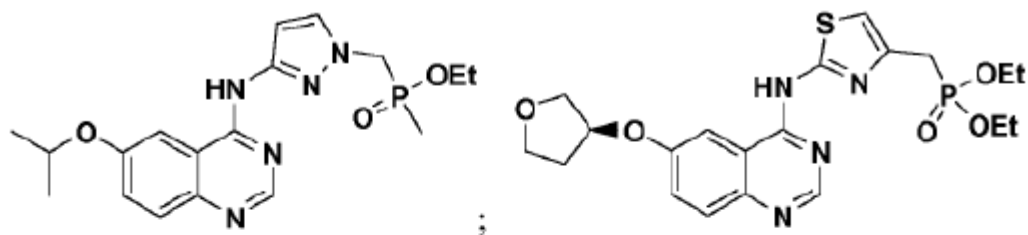
todos los estereoisómeros de los mismos, un éster profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Preferentemente, en los compuestos de Fórmula I

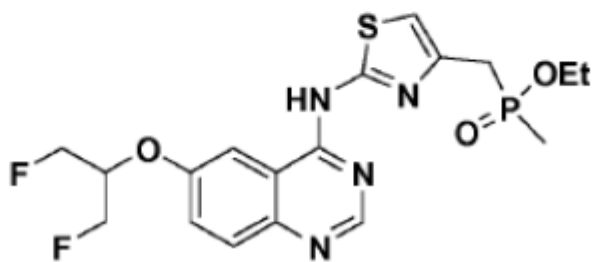


15 Los ejemplos de compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes:





o



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los compuestos de la presente invención activan o potencian la actividad de la enzima glucocinasa. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con un déficit de la glucocinasa, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones que lo componen, y otras enfermedades. Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con un déficit en la actividad de la enzima glucocinasa que se pueden prevenir, inhibir o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, intolerancia a glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, trastorno cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con la proteasa del VIH y glaucoma.

20 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos, y dichos compuestos para su uso en terapia. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la prevención, en la inhibición o en el tratamiento de la progresión o de la aparición de enfermedades o trastornos asociados con un déficit en la actividad de la enzima glucocinasa, como se ha definido anteriormente y de aquí en adelante.

30 Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos.

35 Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo para su uso en la prevención, en la inhibición o en el tratamiento de las enfermedades definidas anteriormente y de aquí en adelante.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se seleccionan entre los compuestos ilustrados en los ejemplos.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más agentes distintos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, solos u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo para su uso en la potenciación de la actividad de la enzima glucocinasa.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con el déficit en la actividad de la enzima glucocinasa.

10 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con el déficit en la actividad de la enzima glucocinasa que se pueden prevenir, inhibir o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, las enfermedades o los trastornos expuestos anteriormente.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de la diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión y trastorno cognitivo.

20 En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de la diabetes.

25 En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de la hiperglucemia.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de la hiperglucemia obesidad.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o aparición de la hiperglucemia dislipidemia.

35 Otra realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

Otra realización de la invención se refiere al compuesto de fórmula I de la invención para su uso en terapia en el tratamiento de la diabetes.

40 Otra realización de la invención se refiere al compuesto de fórmula I de la invención para su uso en el tratamiento de la diabetes en un mamífero.

45 Otra realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes, en el que dicho tratamiento comprende una combinación con otro agente terapéutico, para uso simultáneo o consecutivo, en cualquier orden.

Otra realización de la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula I de la invención y otro agente terapéutico como un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

50

Descripción detallada de la invención

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. También puede haber muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares en los compuestos descritos en el presente documento, y la totalidad de dichos isómeros estables se contempla en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención, y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se incluyen todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

65 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos cualquiera del átomo o del anillo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado y que la sustitución genere un compuesto estable. Cuando un sustituyente es

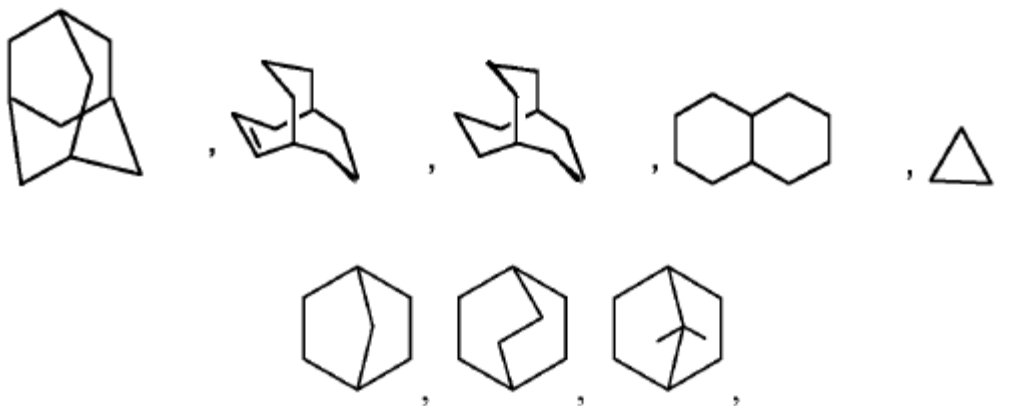
ceto (es decir, =O), entonces hay 2 hidrógenos reemplazados en el átomo.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^a), aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R^a , entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R^a , y en cada aparición R^a se selecciona de manera independiente de la definición de R^a . Además, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones generan compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente atraviesa un enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del que dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido por medio de cualquier átomo de dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones generan compuestos estables.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos tanto lineales como de cadena ramificada que contienen de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena normal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, así como dichos grupos pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes tales como halo, por ejemplo, F, Br, Cl o I, o CF_3 , alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(aril) o diarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, hidroxil, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio, así como $(=O)$, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquilo})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(\text{alquileo } C_1-C_4)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(\text{alquileo } C_1-C_4)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(\text{alquileo } C_1-C_4)CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O$ -alquilo, en los que R_a y R_b son iguales o diferentes, y se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, CO_2H , $CO_2(\text{alquilo})$, cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden unir para formar un heterociclo o heteroarilo, y R_c se selecciona entre los mismos grupos que R_a y R_b , pero no es hidrógeno. Cada grupo R_a y R_b cuando es distinto de hidrógeno, y cada grupo R_c tiene opcionalmente hasta tres sustituyentes adicionales unidos en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible de R_a , R_b y/o R_c , siendo dicho/s sustituyente/s iguales o diferentes, y siendo seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), hidroxil, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , $O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, CO_2H , $CO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $NHCO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $N(CH_3)_3^+$, $SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $C(=O)(\text{alquileo } C_1-C_4)NH_2$, $C(=O)(\text{alquileo } C_1-C_4)NH(\text{alquilo})$, $C(=O)(\text{alquileo } C_1-C_4)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, benciloxi, naftilo, un heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros. Cuando un alquilo sustituido se sustituye con un grupo arilo, heterociclo, cicloalquilo o heteroarilo, dichos sistemas de anillos son como se define más adelante y, por tanto, pueden tener cero, uno, dos o tres sustituyentes, también como se define más adelante.

A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 átomos de carbono formando el anillo, preferentemente de 3 a 10 carbonos, formando el anillo y que pueden estar condensados a 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo,



estando cualquiera de estos grupos opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxil, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino,

nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo, así como dichos grupos que incluyen 2 enlaces libres, y por tanto, son grupos enlazadores.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "alquenilo", como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales lineales o de cadena ramificada de 2 a 20 átomos de carbonos, preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono y, más preferentemente, de 1 a 8 átomos de carbono en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares, y que pueden estar sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes, en concreto, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en el presente documento.

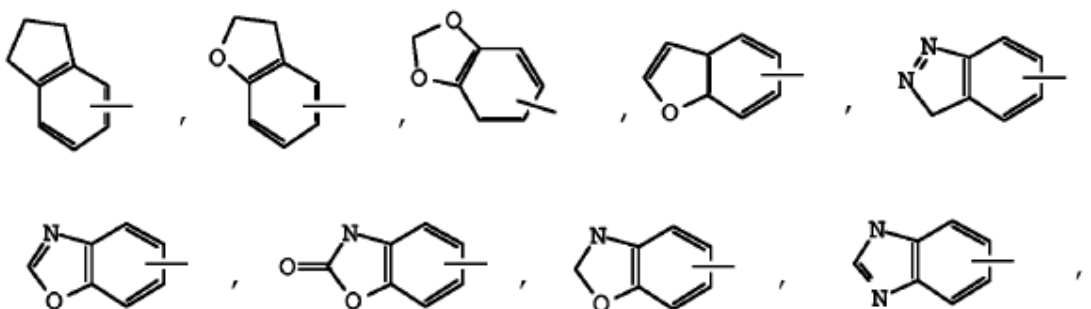
15 A menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo", como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refieren a radicales lineales o de cadena ramificada de 2 a 20 átomos de carbonos, preferentemente de 2 a 12 átomos carbonos y más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo, y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, en concreto, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en el presente documento.

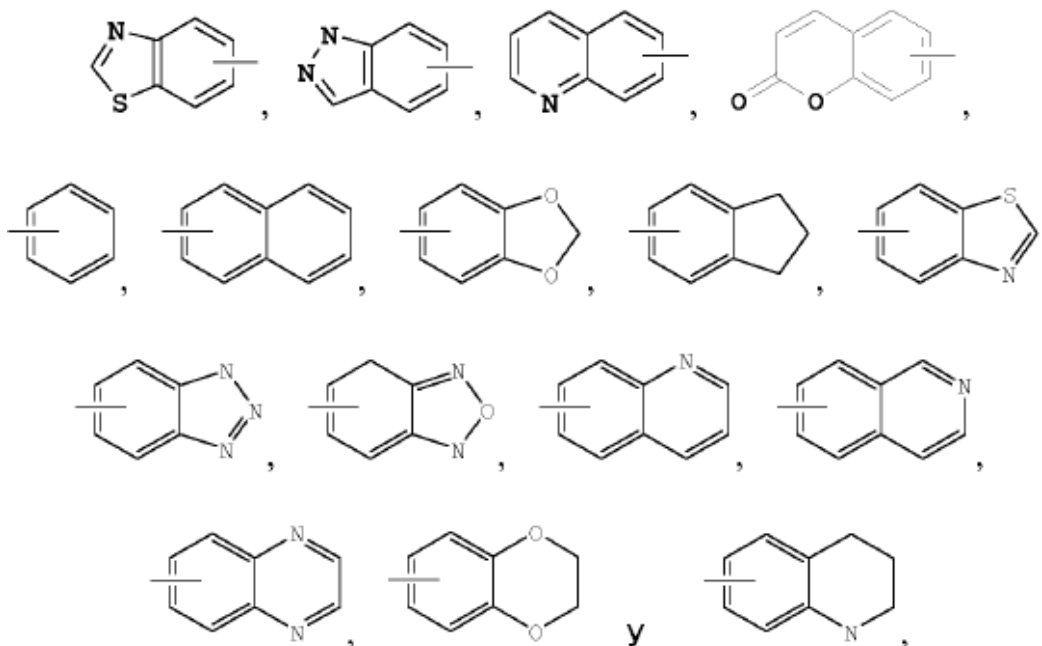
25 Cuando los grupos alquilo, como se han definido anteriormente, tienen enlaces sencillos para unirse a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquileno", y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo".

30 Cuando los grupos alquenilo, como se han definido anteriormente, y los grupos alquinilo, como se han definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para su unión en dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alquenileno" y "grupos alquinileno", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

35 El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, así como a CF_3 , prefiriéndose el cloro o el flúor.

40 A menos que se indique lo contrario, el término "arilo", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 átomos de carbonos en la porción del anillo (tales como fenilo, bifenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo), y pueden incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales condensados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo), por ejemplo,





así como dichos grupos que incluyen 2 enlaces libres y que, por lo tanto, son grupos enlazadores.

- 5 El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido a través de los átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido en el que el amino incluye 1 o 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfínalo, arilsulfínalalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo, OR_a , SR_a , (=S), $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquil})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(\text{alquilenos } C_1-C_4)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(\text{alquilenos } C_1-C_4)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$ o $-NR_a(\text{alquilenos } C_1-C_4)CO_2R_b$, en los que R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos, y a su vez, también están opcionalmente sustituidos según lo citado anteriormente. Además, dos sustituyentes unidos a un grupo arilo, particularmente, un grupo fenilo, pueden unirse para formar un anillo adicional como un anillo condensado o un anillo espiro, por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo, o heterociclo o heterarilo condensados. Cuando un arilo está sustituido con un anillo condensado (o tiene un segundo anillo condensado al mismo), dicho anillo, a su vez, está opcionalmente sustituido con uno o dos de entre alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , $O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, CO_2H , $CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $NHCO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $N(\text{alquilo } C_1-C_4)_3^+$, $SO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $C(=O)(\text{alquilenos } C_1-C_4)NH_2$, $C(=O)(\text{alquilenos } C_1-C_4)NH(\text{alquilo})$ y/o $C(=O)(\text{alquilenos } C_1-C_4)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en el presente documento.
- 10
15
20
25

A menos que se indique lo contrario, los términos "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi", como se emplean en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de oxígeno.

- 30 A menos que se indique lo contrario, el término "amino", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos además con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R_3 o sustituyentes para R_3 como se han expuesto anteriormente. Además, los sustituyentes amino pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formando 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo.
- 35
40

A menos que se indique lo contrario, los términos "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", como se emplean en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de azufre.

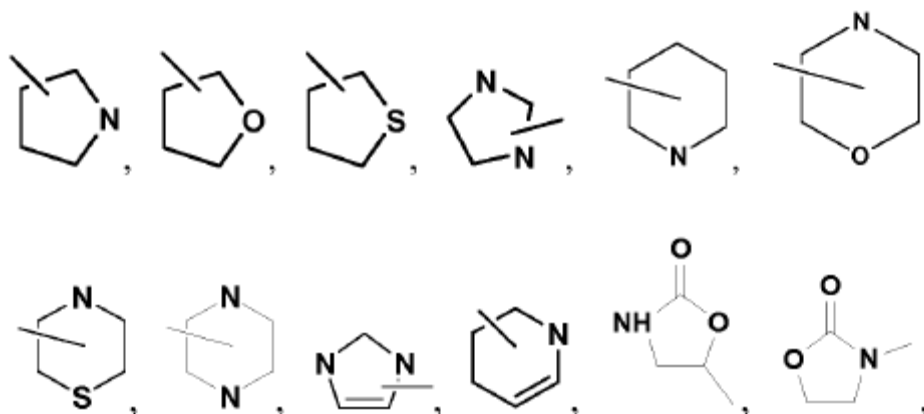
5 A menos que se indique lo contrario, los términos "alquilamino", "arilamino" o "arilalquilamino", como se emplean en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, arilo o aralquilo anteriores unidos a un átomo de nitrógeno.

10 El término "acilo" solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo unido a un radical orgánico, más particularmente, el grupo $C(=O)R_e$, así como los grupos bivalentes $-C(=O)-$ o $-C(=O)R_e-$, que están unidos a radicales orgánicos. El grupo R_e se puede seleccionar de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, aminoalquilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido o alquinilo sustituido, como se definen en el presente documento, o cuando sea apropiado, el grupo bivalente correspondiente, por ejemplo, alquilenilo, alquenileno y similares.

15 El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "heterociclilo" o "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos no aromáticos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N) (también denominados cicloheteroalquilo o heterocicloalquilo), así como dichos grupos que incluyen 2 enlaces libres y, por tanto, son grupos enlazadores, a menos que se especifique lo contrario. Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea cuatro o inferior, y además siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclico y tricíclico pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible. El anillo heterociclo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo, nitro, ciano, oxo ($=O$), OR_a , SR_a , ($=S$), $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquilo})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(\text{alquilenilo } C_1-C_4)NR_aR_b$, $C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(\text{alquilenilo } C_1-C_4)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(\text{alquilenilo } C_1-C_4)CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O$ -alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y también están, a su vez, opcionalmente sustituidos como se ha expuesto anteriormente. Cuando un heterociclo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo, a su vez, está opcionalmente sustituido con uno o dos de alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , $O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, CO_2H , $CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $NHCO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $N(\text{alquilo } C_1-C_4)_3^+$, $SO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $C(=O)(\text{alquilenilo } C_1-C_4)NH_2$, $C(=O)(\text{alquilenilo } C_1-C_4)NH(\text{alquilo})$ y/o $C(=O)(\text{alquilenilo } C_1-C_4)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

40 Los grupos monocíclicos ilustrativos incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidinilo.

45 Los grupos heterociclo preferidos de los compuestos de fórmula (I) incluyen



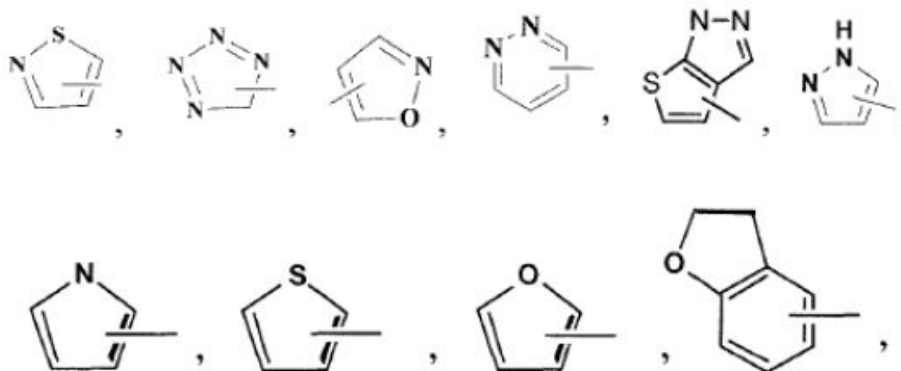
y

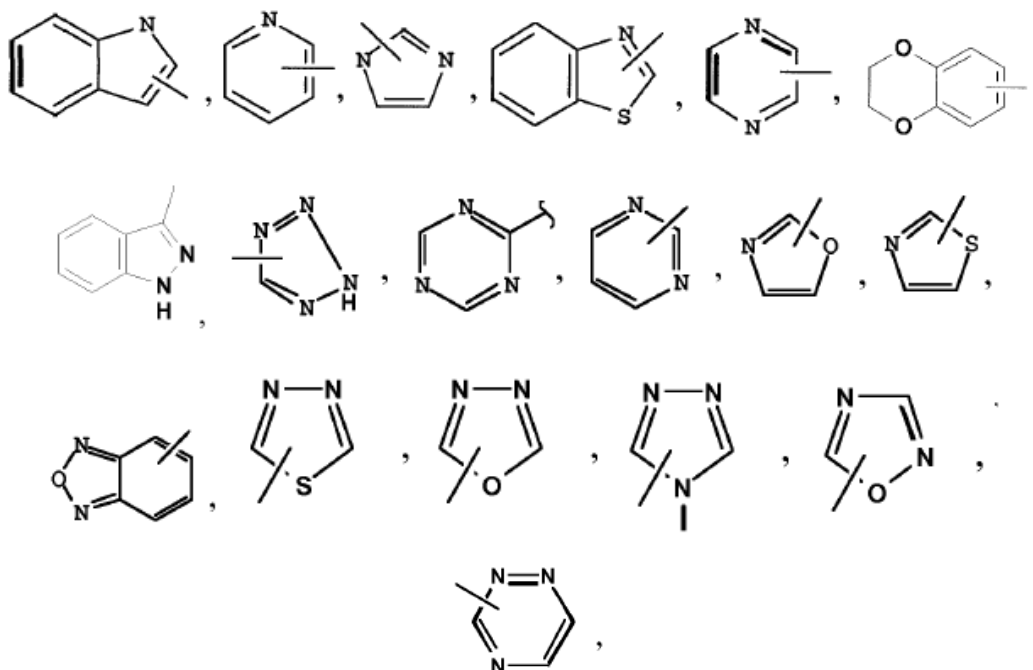


que pueden estar opcionalmente sustituidos.

- 5 El término "heteroarilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos monocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, así como dichos grupos que incluyen 2 enlaces libres y que, por tanto, son grupos enlazadores. Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea cuatro o inferior, y que cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclico y tricíclico pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados y pueden incluir arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroarilo. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático, pero el otro anillo o los otros anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillos heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes que pueden ser cualquiera de los sustituyentes expuestos para alquilo y que se pueden seleccionar del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquiniilo, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquilo})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(\text{alquileo } C_1-C_4)NR_aR_b$, $C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(\text{alquileo } C_1-C_4)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(\text{alquileo } C_1-C_4)CO_2R_b$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y también están, a su vez, opcionalmente sustituidos como se ha expuesto anteriormente.
- 10
- 15
- 20
- 25 Cuando un heteroarilo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo, a su vez, está opcionalmente sustituido con uno o dos de alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , $O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, CO_2H , $CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $NHCO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH_2$, $NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $N(\text{alquilo } C_1-C_4)_3^+$, $SO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $C(=O)(\text{alquileo } C_1-C_4)NH_2$, $C(=O)(\text{alquileo } C_1-C_4)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y/o $C(=O)(\text{alquileo } C_1-C_4)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.
- 30 Los grupos heteroarilo monocíclicos ilustrativos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.
- 35 Los grupos heteroarilo bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizino, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihydroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.
- 40 Los grupos heteroarilo tricíclicos ilustrativos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En los compuestos de fórmula (I), los grupos heteroarilo preferidos incluyen:





y similares.

5 El término "heterociclalquilo" o "heterocicloalquilo" o "cicloheteroalquilalquilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos heterociclilo, como se han definido anteriormente, unidos por medio de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena de alquilo.

10 El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalqueno", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, unido por medio de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena de alquilo, alquileno o alquenileno, como se han definido anteriormente.

15 El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CN.

El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NO₂.

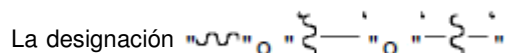
El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -OH.

20 A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un arilo denominado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) o heteroarilo (por ejemplo, imidazolilo), a menos que se indique específicamente de otra manera, la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente de 0 a 2, sustituyentes seleccionados entre los citados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según lo apropiado.

25 El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

30 El término "carbocíclico" significa un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbonos. Así pues, el término incluye anillos de cicloalquilo y anillos de arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan entre los enumerados anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

35 Cuando, en el presente documento, se usa el término "insaturado" para referirse a un anillo o a un grupo, el anillo o el grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

La designación  unida a un anillo o a otro grupo se refiere a un enlace libre o grupo enlazador.

A lo largo de la memoria descriptiva, el experto en la materia puede seleccionar grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables, así como compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico bien fundamentado, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, que corresponda a una relación razonable entre beneficio y riesgo.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica mediante la preparación de sales de ácidos o de bases del mismo.

Las expresiones "sal" o "sales" farmacéuticamente aceptables se pueden referir a sales básicas formadas con bases inorgánicas u orgánicas. Dichas sales incluyen sales de amonio; sales de metal alcalino tales como sales de litio, sodio y potasio (que son preferidas); sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de tipo amina (por ejemplo, sales de diciclohexilamina, de benzatina, de *N*-metil-D-glutamina y de hidrabamina); y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares; e iones dipolares, las denominadas "sales internas". Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en el aislamiento o la purificación del producto.

Las expresiones "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de ácido. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido halohídrico tal como HCl o HBr, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que no están sustituidos o están sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C_1 - C_4)-sulfónicos o arilsulfónicos que no están sustituidos o están sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto ácido o básico, mediante procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, se prefieren los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Hay una lista de sales adecuadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, pág. 1418 (1985).

A lo largo de la memoria descriptiva, el experto en la materia puede seleccionar grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables, así como compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

El término "tautómero" se refiere a compuestos de fórmula I y a sales de los mismos que pueden existir en su forma tautomérica, en la que se transponen átomos de hidrógeno a otras partes de la moléculas y, en consonancia, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Se entenderá que todas las formas tautoméricas, en la medida en que las mismas puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

Además, los compuestos de fórmula I, tras su preparación, preferentemente, se aíslan y se purifican para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 99 % de un compuesto de fórmula I (compuesto I "sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de fórmula I también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo cualquiera de los sustituyentes R y/o mostrar polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas, o en mezclas de las mismas. Los procesos de preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccional.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento con un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se pretende que la presente invención realice compuestos estables.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos para tratar o prevenir eficazmente la diabetes y/o la obesidad.

10 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" engloba el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente, en un ser humano, e incluye: (a) evitar que el estado patológico tenga lugar en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico, pero todavía no haya sido diagnosticado del mismo; (b) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico.

15 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos de la invención. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar, en general, mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado, en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera.

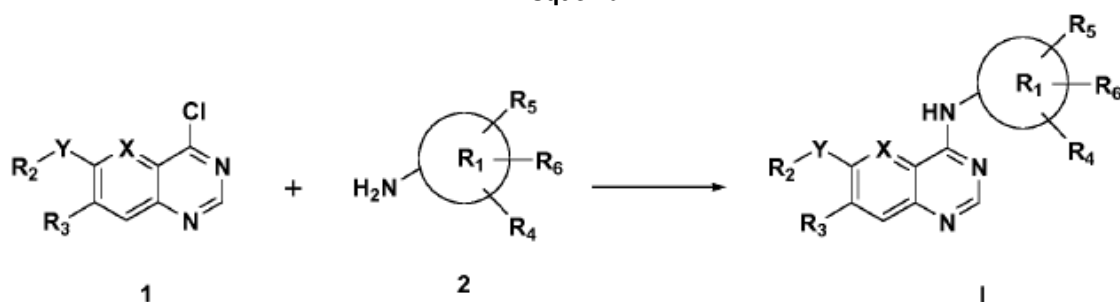
SÍNTESIS

25 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y la descripción de los mismos, así como los procedimientos de la bibliografía relevantes que se pueden usar por parte de un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos ilustrativos para estas reacciones aparecen de aquí en adelante y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los siguientes esquemas se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos en general en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T. W. *et al.*, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley (1999)).

35 La síntesis de compuestos de biarilamina de fórmula I se describe en el Esquema 1. El cloruro de fórmula 1 puede reaccionar con la amina de fórmula 2 en varios métodos. 1. Sustitución nucleófila directa. El cloruro de 1 y la amina 2 se pueden tratar con una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura de 40 a 200 grados centígrados durante 1 a 72 horas, dando la biarilamina I deseada. 2. El cloruro 1 y la amina 2 pueden reaccionar en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquitrifenilfosfona de paladio y una base tal como trietilamina o bicarbonato de sodio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano a una

40 temperatura de 40 a 200 grados centígrados durante 1 a 72 horas, dando la biarilamina I deseada.

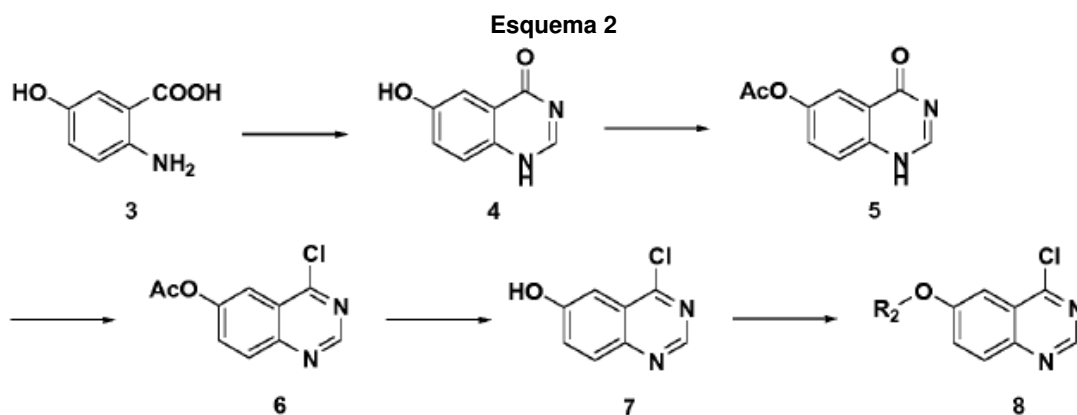
Esquema 1



45 El Esquema 2 proporciona un método general para preparar el cloruro de fórmula 1 o 8. En particular, cuando X es CH, el cloruro de fórmula 8 se puede preparar fácilmente de acuerdo con la bibliografía. El ácido 2-amino-5-hidroxibenzoico 3 puede reaccionar con formaldehído o equivalente para formar 6-hidroxiquinazolin-4(1H)-ona 4 con un buen rendimiento ("Current Medicinal Chemistry", 11(19):2549-2553 (2004); documento WO2003/064399; *Tetrahedron Letters*, 43(21):3911-3913 (2002); *Journal of Medicinal Chemistry*, 26(3): 420-425 (1983). De acuerdo con *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(1):111-114 (2004), 4 se puede convertir después en el cloruro 6 con buenos rendimientos mediante la protección con acetato y la cloración con cloruro de sulfonilo. El acetato del cloruro 6 se puede desproteger con una base tal como amoníaco para proporcionar alcohol 7. R₂ se puede introducir en el alcohol 7 a través de 1. una reacción de Mitsunobu (*Synthesis*, 1 (1980)) o alquilación con R₂-haluro con una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio para formar cloruro 8.

55

En la solicitud de patente EP1734040, también se puede encontrar la síntesis alternativa de los ejemplos pertinentes de cloruro 1 o 8.



5

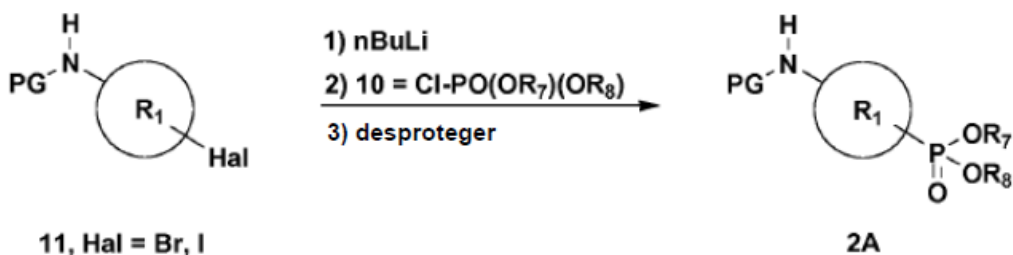
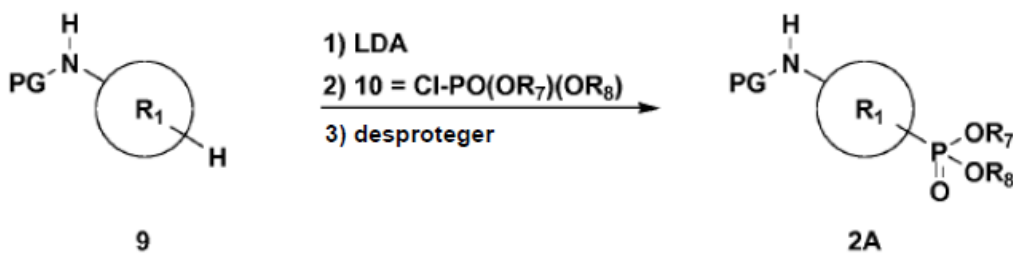
Los procedimientos de síntesis de los ejemplos pertinentes de amina 2 se encuentran disponibles en la bibliografía (las referencias incluyen las solicitudes internacionales PCT WO 03/055482 y WO 04/002481; y Castellano *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15:1501 (2005)).

10

El Esquema 3 describe una metodología general de la síntesis de la amina 2A, en la que el grupo fosfonato resultante está unido directamente al anillo heteroaromático, R₁. Un heteroarilo 9 sustituido con amino protegido (pg) con un sustituyente de hidrógeno adecuadamente activado se desprotona con una base fuerte tal como LDA o n-butil-litio. PG se refiere a un grupo protector tal como Boc o Cbz. El anión resultante se hace reaccionar con un dialquilclorofosfato 10, produciéndose la unión directa del grupo fosfonato a R₁. La eliminación de los grupos protectores (PG) proporciona la amina 2A. Como alternativa, el heteroarilo sustituido con halo 11 también se puede convertir en el mismo compuesto intermedio aniónico a través del intercambio halógeno-metal mediante la reacción con una base tal como n-butil-litio. Dicha metodología también se puede extender a la síntesis de ácidos fosfónicos mediante el uso de un reactivo tal como *N,N*-dietilclorometilfosfonamida para reaccionar con el anión intermedio (Rumthao *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:5165-5170 (2004)). Como ejemplo, la tiazolamina protegida 12 se puede desprotonar como se muestra en el Esquema 3, usando una base tal como LDA o n-BuLi, y fosfonarse como se describe para dar, después de la desprotección, la tiazolamina 2B sustituida con 5-fosfonato (South *et al.*, *J. Het. Chem.*, 28:1017 (1991)).

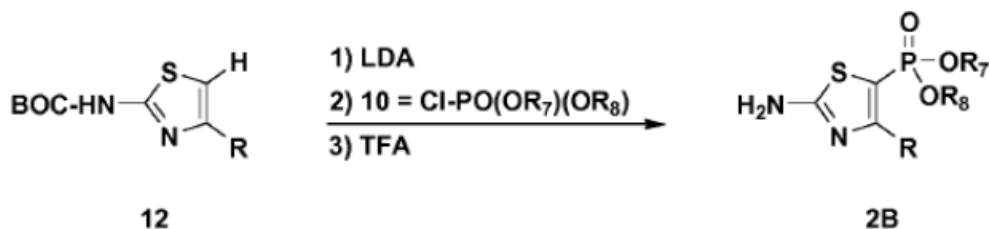
25

Esquema 3

en el que $R_7 = R_8 = \text{Me}$ o Et 

11, Hal = Br, I

por ejemplo,



12

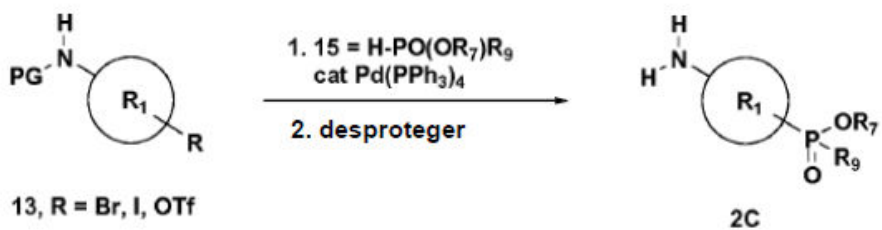
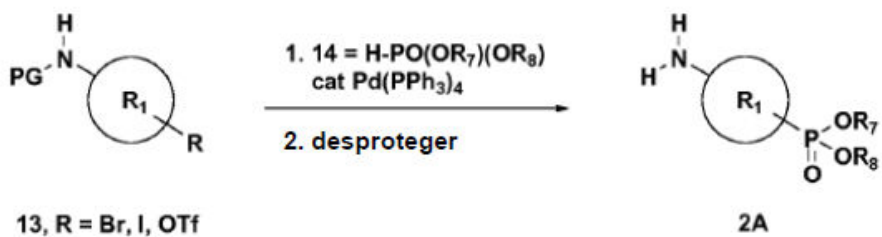
2B

5 Las reacciones descritas en el Esquema 3 anterior y en los Esquemas 4, 5, 6, 7 y 8 que figuran a continuación también se pueden realizar en compuestos en los que el sistema de quinazolina ya se haya unido a la amina 2 y en los que se permita la química por la estructura compatible del sistema de quinazolina y/o el uso de grupos protectores apropiados.

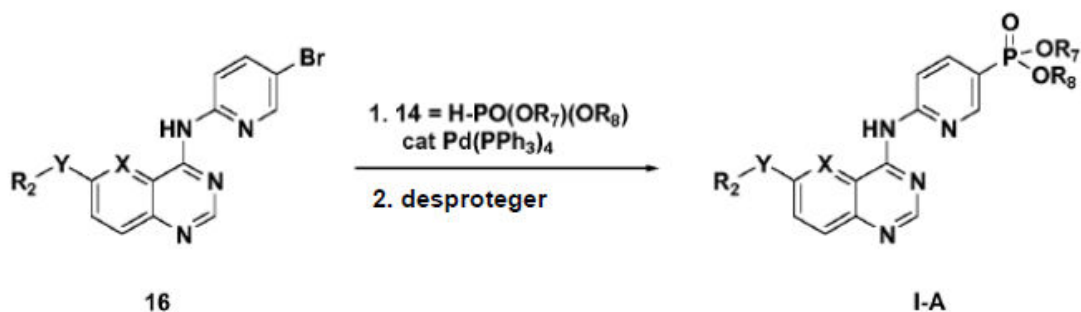
10 El Esquema 4 describe otra metodología para la síntesis de la amina 2A. La heteroarilamina protegida 13 (PG) que contiene un sustituyente tal como bromo, yodo o triflato se acopla al dialquilfosfito 14 en presencia de una cantidad catalítica de catalizador de paladio (0), tal como tetraquis-trifenilfosfin-paladio (0) para proporcionar, tras la desprotección, la heteroarilamina 2A sustituida con fosfonato (Hirao *et al.*, "Synthesis", 56-57 (1981)). El uso del reactivo 15 en esta reacción proporciona el correspondiente fosfinato 2C (Rumthao *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 5165- 5170 (2004)). Como ejemplo, la reacción entre la piridina de bromo 16 y el dialquilfosfito 14 catalizada por Pd(Ph₃P)₄ proporciona el compuesto de piridina fosfonilada I-A. El Compuesto 16 se obtiene mediante la reacción

15 del cloruro 1 en 5-bromo-2-aminopirazina de la manera descrita en el Esquema 1.

Esquema 4

en el que $R_7 = R_8 = \text{Me}$ o Et 

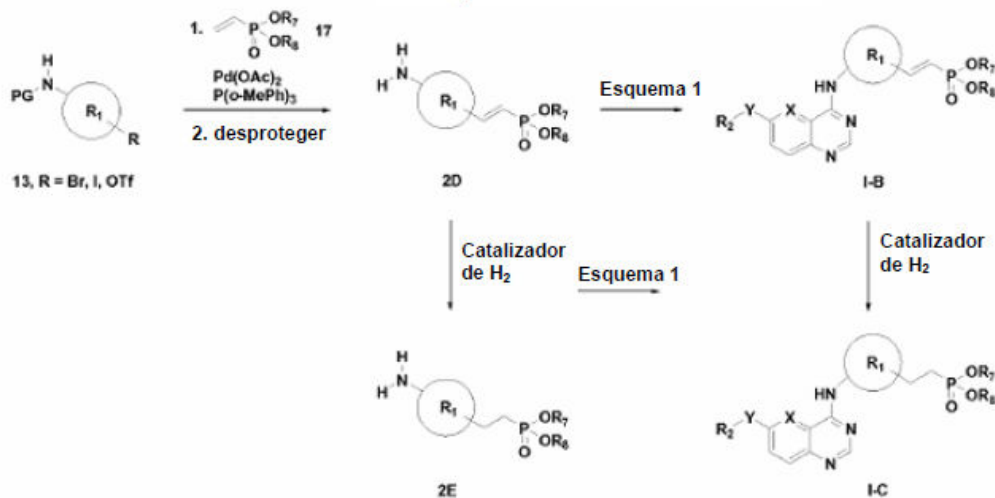
por ejemplo,



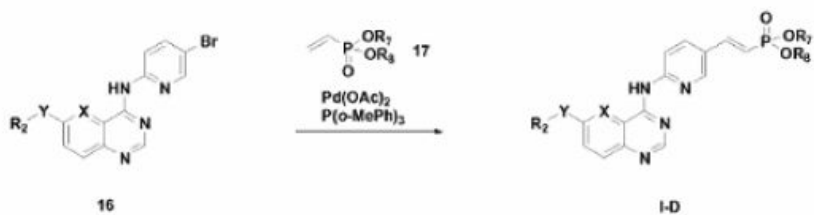
5 El Esquema 5 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que el grupo fosfonato está conectado al anillo heteroaromático con un enlazador de dos átomos de carbono. Se acopla una heteroarilamina 13 adecuadamente protegida a fosfonato de vinilo 17 en presencia de cantidades catalíticas de un catalizador de Pd (II) tal como Pd(OAc)₂ y ligando de fosfina tal como tri-*o*-tolilfosfina para dar un producto intermedio de fosfonato de vinilo protegido (Xu *et al*, "Synthesis", 556-558 (1983)). La eliminación de los grupos protectores proporciona la amina de fosfonato de vinilo 2D que se convierte en I-B mediante la manera descrita en los Esquemas 1 y 2. La hidrogenación en presencia de Pd (0) catalítico de 2D y I-B proporciona los correspondientes compuestos de fosfonato enlazados a etileno (dos átomos de carbono), 2E y 1-C. Como se ha mencionado anteriormente, dichas transformaciones se pueden realizar en un producto intermedio totalmente elaborado tal como la conversión descrita de la amida de aminopirazina 16 en el producto de pirazina sustituido con fosfonato de vinilo I-D.

15

Esquema 5

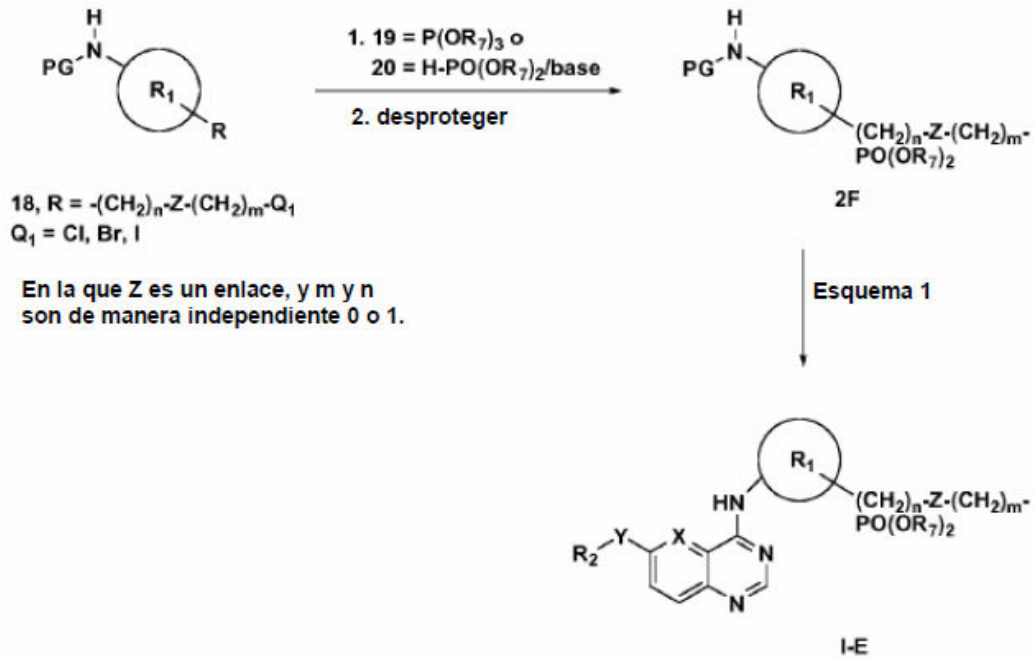
en el que $R_7 = R_8 = \text{Et}$ 

por ejemplo,

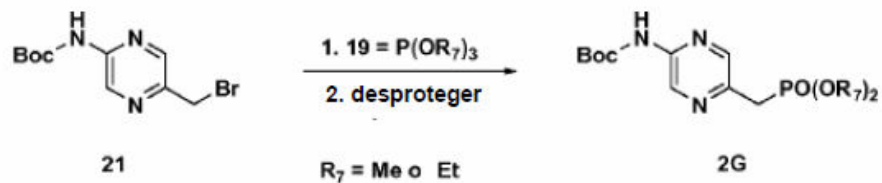


- 5 El Esquema 6 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que los grupos fosfonato o fosfinato de R_4 se incorporan usando las reacciones de Arbusov (Engel, R., "Handbook of Organophosphorus Chemistry", Marcel Dekker (1992)) o Michaelis-Becker (Engel, R., "Handbook of Organophosphorus Chemistry", Marcel Dekker (1992)). En la reacción de Arbusov, el haluro de alquilo 18 se calienta con el trialquilfosfito 19, proporcionando, tras la eliminación de los grupos protectores, la amina 2F. La amina 2F se convierte en los compuestos de fórmula I-E por
- 10 medios descritos en los Esquemas 1. Cuando se lleva a cabo usando $R_9\text{P}(\text{OR}_7)_2$ en lugar del trialquilfosfito 19, se obtiene el producto de éster fosfínico correspondiente (es decir, en el que $R_4 = -(\text{CH}_2)_n-\text{Z}-(\text{CH}_2)_m-\text{PO}-(R_9)(\text{OR}_7)$ (Kapustin *et al.*, *Org. Lett.*, 5:3053-3057 (2003)). En la reacción de Michaelis-Becker, el compuesto 18 se hace reaccionar con dialquilfosfito 20 en presencia de una base, proporcionando, tras la eliminación de los grupos protectores, la amina 2F. La amina 2F se puede convertir en los compuestos de fórmula I-E por medios descritos en
- 15 los Esquemas 1. Como un ejemplo, la 5-bromometilpirazina protegida con Boc 21 se puede calentar con trialquilfosfito 19 dando, tras la eliminación del grupo Boc, la pirazinamina sustituida con fosfonometilo 2G, que se puede convertir en los compuestos de fórmula I como se ha descrito anteriormente.

Esquema 6

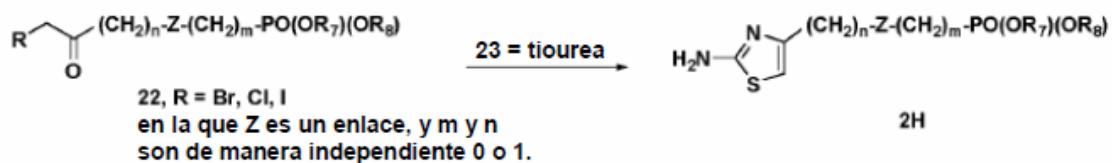


por ejemplo,

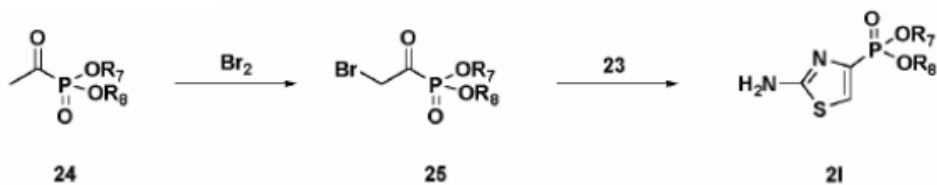


- 5 El Esquema 7 describe la síntesis de los compuestos de fórmula I en la que el anillo heteroaromático R_1 es un tiazol. En dicho esquema, el grupo fosfonato o fosfinato se incorpora a un precursor acíclico antes de la formación del anillo heteroaromático. En una síntesis de tiazol de Hantzsch convencional, se hace reaccionar la halocetona 22 con tiourea 23 para formar el 2-aminotiazol sustituido en 4 2H. Como ejemplo, se trata el ácido acetilfosfónico 24 bromo para formar la α -halocetona 25. La reacción de 25 con tiourea 23 proporciona el 5-fosfona-2-aminotiazol 2I (Ohler *et al.*, *Chem. Ber.*, 117:3034-3047 (1984)).
- 10 Los aminotiazoles 2H y 2I se pueden convertir en compuestos de fórmula I por medios descritos en el Esquema 1.

Esquema 7

en el que $R_7 = R_8 = \text{Me o Et}$ 

por ejemplo,

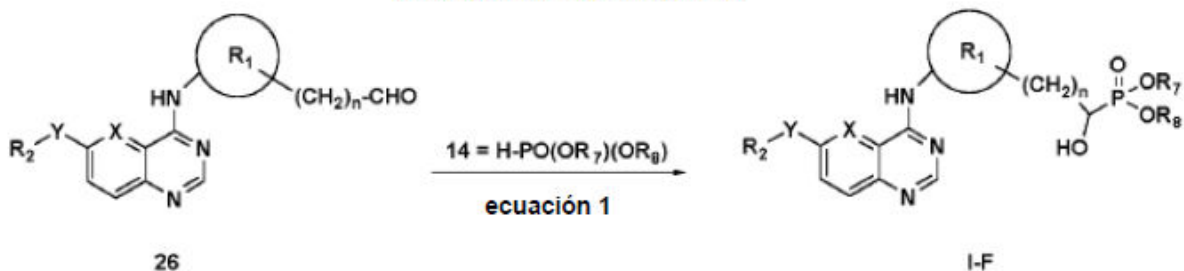


- 5 El Esquema 8 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que R_4 contiene un metileno sustituido con hidroxilo [CH(OH)] situado entre el anillo heteroaromático R_1 y el grupo fosfonato. En la ecuación (1), la reacción del dialquilfosfito 14 con aldehído 26 en presencia de una base tal como trietilamina o DBN da el producto de hidroxifosfonato I-F (Caplan *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 3:421-437 (2000)). Como ejemplos, la pirazina 28 y el tiazol 29 se convierten como se muestra en los correspondientes hidroxifosfonatos I-H y I-I.

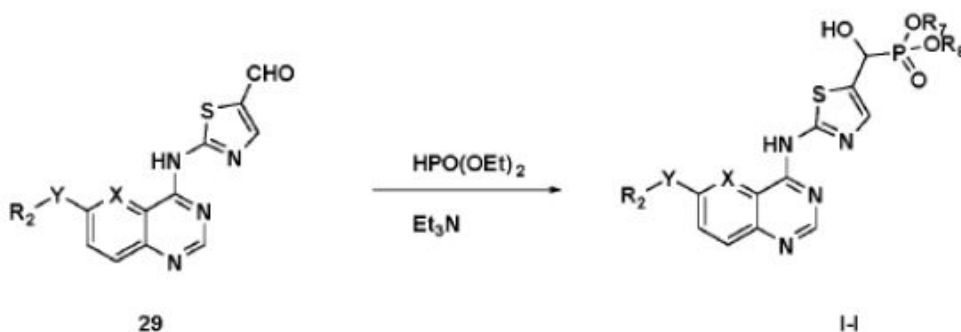
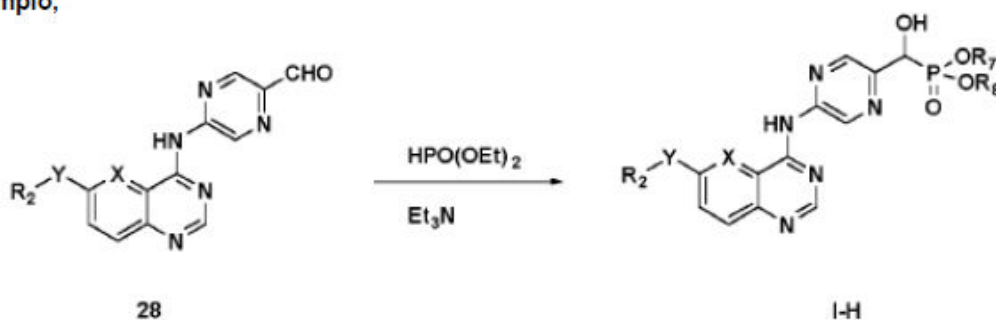
10

Esquema 8

en el que $R_7 = R_8 = \text{Et}$; y $n = 0$

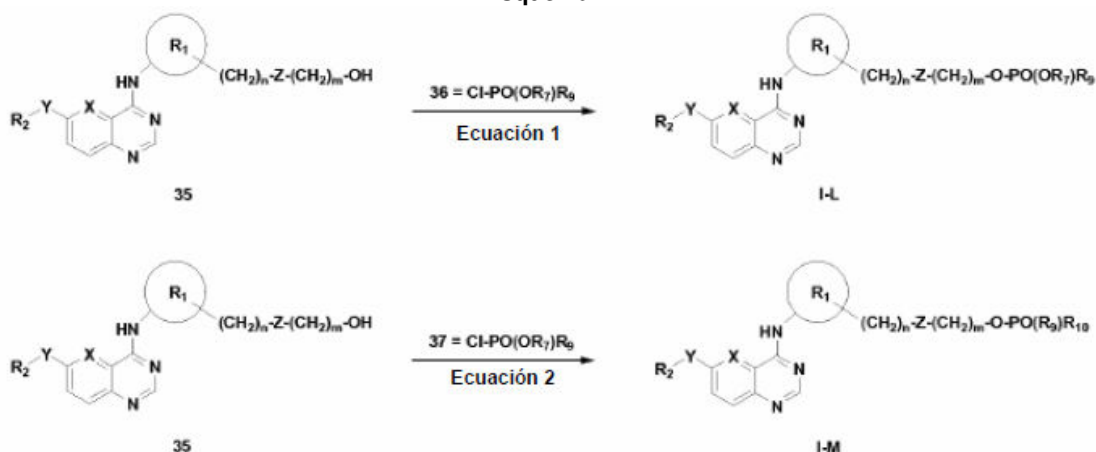


por ejemplo,



- 5 El Esquema 11 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que $R_4 = -(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-O-PO(OR}_7\text{)R}_9$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-O-PO-R}_9\text{R}_{10}$, en las que Z es un enlace, $n = 0$, $m = 1$, $R_7 = \text{Et}$ y $R_9 = R_{10} = \text{Me}$.
- 10 La reacción del precursor de alcohol 35 con un cloruro de fosfónico 36 o cloruro de fosfínico 37 en presencia de una base tal como piridina o trietilamina proporciona el compuesto de fosfonato I-L (ecuación 1) o el compuesto de fosfinato I-M (ecuación 2). Además de la reacción que se muestra para la síntesis de fosfonatos I-L, otros métodos incluyen la esterificación directa de un ácido fosfónico o el uso de la reacción de Mitsunobu (Saady *et al. Tetrahedron Lett.*, 36: 2239-242 (1995)). La preparación de ésteres fosfónicos de ácido dimetilfosfónico (I-M en el que R_9 y $R_{10} = \text{Me}$) se ha descrito usando cloruro de dimetilfosfínico y tetrazol en presencia de piridina para producir un producto intermedio de fosfinitetrazolida (Solicitud Internacional PCT WO 00/078763).
- 15

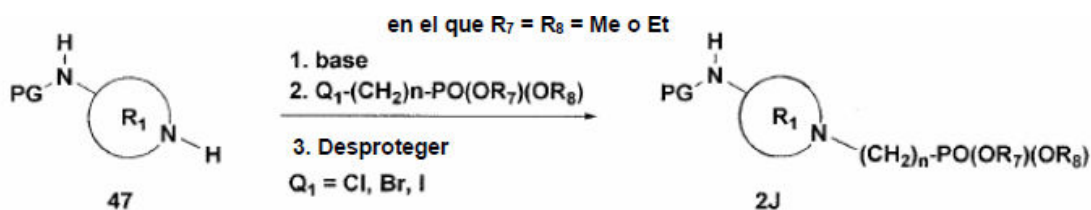
Esquema 11



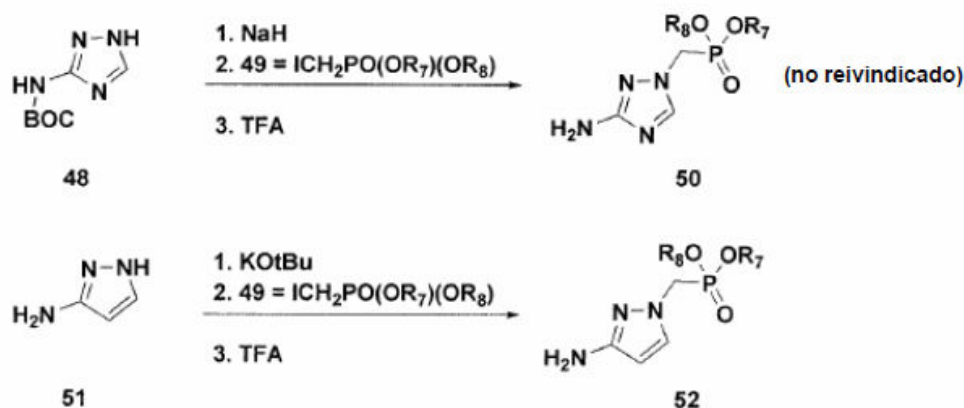
El Esquema 14 describe una síntesis general de amina 2J, donde el resto de fosfonato o de fosfinato (ilustrado en el presente documento por un fosfonato) está unido al heterociclo R₁ por un átomo de nitrógeno en lugar de un átomo de carbono. Se puede desprotonar un (Pro)amino-heterociclo protegido tal como 47 con una base, seguido de la alquilación con un haluro apropiado que contenga el resto de fosfonato/fosfinato seguida de la desprotección para dar la amina 2J. Esto se ilustra mediante el ejemplo del triazol protegido con N-Boc 48, que se desprotona con una base (por ejemplo, NaH) y, a continuación, se alquila con un fosfonato de yodometilo 49. Después, la desprotección del grupo N-Boc proporciona el fosfonato de aminotriazol 50 (no reivindicado). Por otro lado, en ciertos casos, no es necesario proteger el amino-heterociclo, como se ilustra en el caso del pirazol 51, que se puede desprotonar con una base tal como KOtBu y alquilarse preferentemente sobre el nitrógeno del anillo con electrófilos tales como un fosfonato de yodometilo 49 para formar el producto 52.

15

Esquema 14



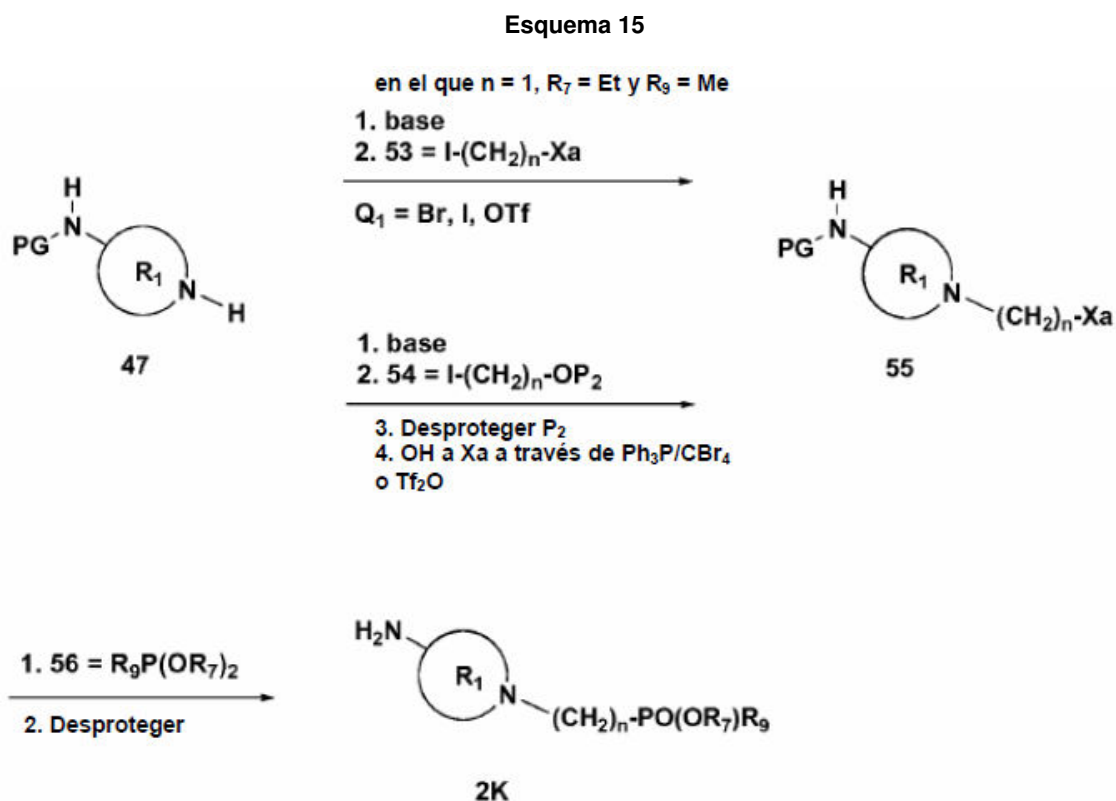
por ejemplo,



En el Esquema 15, se muestra una metodología representativa alternativa para la obtención de fosfonatos/fosfinatos N-alquilados. La amina 47 se puede desprotonar con una base apropiada y hacerla reaccionar con un yoduro tal como 53 (que contiene un grupo funcional Xa, por ejemplo, Cl, Br, OTs), dando el heterociclo N-alquilado 55. Como alternativa, se puede hacer reaccionar la amina con un yoduro tal como 54 (que contiene, por ejemplo, un grupo

20

5 hidroxilo protegido OP_2 , que posteriormente se puede desproteger y convertirse en un haluro mediante métodos conocidos, por ejemplo, Ph_3P/CBr_4) para proporcionar el heterociclo N-alquilado 55. Dicho producto intermedio se puede hacer reaccionar bien con un fosfato de trialquilo (reacción de Arbusov) como se describe en el Esquema 6, proporcionando un fosfonato o como se muestra aquí. Cuando el haluro 55 se hace reaccionar con el fosfonito 56, el producto es el correspondiente éster fosfínico 2K (referencia: Kapustin *et al.*, *Org. Lett.*, 5: 3053-3057 (2003)).

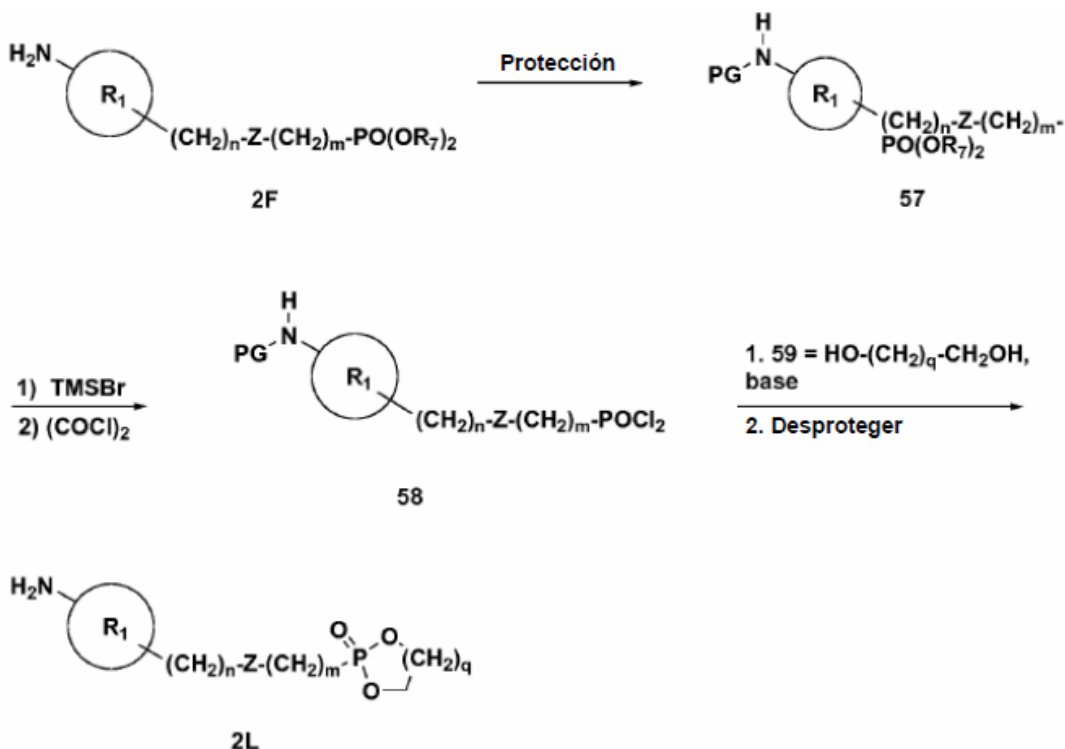


10 El Esquema 16 describe la síntesis de compuestos de fórmula 2L que contienen ésteres de fosfonato cíclicos. El diéster de fosfonato de la amina intermedia 2F se protege (por ejemplo, como un carbamato de *tert*-butilo o como un carbamato de bencilo), dando el fosfonato 57, que se desalquila con un agente tal como bromotrimetilsilano. El éster de ácido bis-trimetilsililfosfónico resultante se hace reaccionar directamente con cloruro de oxalilo, dando el dicloruro de fosforilo 58. El producto intermedio 58 se convierte en el fosfonato cíclico 2L deseado mediante la reacción con un diol adecuado 59 en presencia de una base (referencia: Notter *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17:113-117 (2007)), seguida de la desprotección.

15

Esquema 16

en el que Z es un enlace, m = 0, n es 1, R₇ es alquilo y q es 2

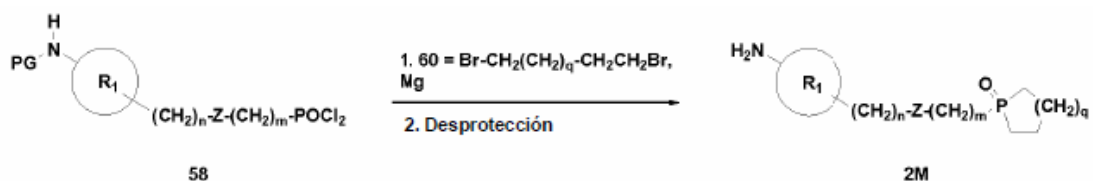


5 De manera similar, el Esquema 17 describe la síntesis de compuestos de fórmula 2M que contienen óxidos de fosfina cíclicos. El dicloruro de fosforilo 58 se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard formado a partir de un dibromuro 60 y magnesio, seguido de la desprotección para proporcionar el óxido de fosfina cíclico 2M (referencia: Polniaszek, R. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 56: 3137-3146 (1991)).

10

Esquema 17

en el que Z es un enlace, m = 0, n es 1, R₇ es alquilo y q es 2



UTILIDADES Y COMBINACIONES

15

A. Utilidades

20

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como potenciadores de la actividad de la enzima glucocinasa y, por lo tanto, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la glucocinasa.

25

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente a seres humanos, para el tratamiento de varias afecciones y trastornos, entre los que se incluyen, pero sin limitación, tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la diabetes y de las afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las afecciones que lo componen, y otras enfermedades. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir o tratar la diabetes, especialmente, la diabetes de tipo II, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina,

hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anómalo, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, demencia y deterioro cognitivo, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con la proteasa del VIH y glaucoma.

El síndrome metabólico o "síndrome X" se describe en Ford *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) y Arbeeny *et al.*, *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001).

B. Combinaciones

La presente invención incluye dentro de su ámbito composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otros potenciadores de la actividad de la glucocinasa, o uno o más de otros agentes terapéuticamente adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agente antiinfecciosos, agentes antisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antisquémicos, agentes anticancerosos, agentes anticitotóxicos, agentes antirrestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes reductores de lípidos, supresores del apetito, agentes potenciadores de la memoria y agentes cognitivos.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen insulina y análogos de insulina: insulina LysPro, formulaciones inhaladas que comprenden insulina; péptidos de tipo glucagón; sulfonilurea y análogos: clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, gliburida, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina, buformina; antagonistas de $\alpha 2$ e imidazolinas: midaglizol, isaglidol, deriglídol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; otros secretagogos de insulina: linoglitrida, insulintropina, exendina-4, BTS-67582, A-4166; tiazolidinadionas (agonistas de PPAR- γ): ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona; agonistas de PPAR- γ de no tiazolidinadiona; moduladores de PPAR- γ selectivos (SPPARM; por ejemplo, metaglidasen de Metabolex); agonistas de PPAR- α ; agonistas duales de PPAR- α/γ ; agonistas de PPAR δ , panagonistas de PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$; inhibidores de SGLT2; inhibidores de dipeptidil-peptidasa-IV (DPP4); inhibidores de aldosa reductasa; agonistas de RXR: JTT-501, MX-6054, DRF2593, LG100268; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir; inhibidores de α -glucosidasa: precosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25,637, camiglibosa, MDL-73,945; agonistas β : BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243, TAK-667, AZ40140; inhibidores de fosfodiesterasa, tanto de tipo AMPc como GMPc: sildenafil, L686398; L-386,398; agonistas de amilina: pramlintida, AC-137; inhibidores de la lipoxigenasa: masoprocal; análogos de somatostatina: BM-23014, seglitida, octreotida; antagonistas de glucagón: BAY 276-9955; agonistas de la señalización de insulina, miméticos de insulina, inhibidores de PTP1B: L-783281, TER17411, TER17529; inhibidores de gluconeogénesis: GP3034; análogos y antagonistas de somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994; agentes estimulantes del transporte de glucosa: BM-130795; inhibidores de glucosa sintasa cinasa: cloruro de litio, CT98014, CT98023; y agonistas del receptor de galanina.

Otras tiazolidinadionas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (desvelado en la patente de Estados Unidos n.º 5.594.016), farglitazar de Glaxo-Wellcome (GI-262570), englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 o balaglitazona (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi).

Los agonistas duales de PPAR- α/γ incluyen muraglitazar (Bristol-Myers Squibb), tesaglitazar (Astra/Zeneca), naveglitazar (Lilly/Ligand); AVE-0847 (Sanofi-Aventis); TAK-654 (Takeda), así como los desvelados por Murakami *et al.*, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma; Effect of PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes* 47:1841-1847 (1998), documento WO 01/21602 y patente de EE.UU. n.º 6.414.002, empleando las dosis indicadas en los mismos, prefiriéndose los compuestos designados como preferidos para su uso en el presente documento. Los agonistas de PPAR- δ adecuados incluyen, por ejemplo, GW-501516 (Glaxo). Los panagonistas de PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$ adecuados incluyen, por ejemplo, GW-677954 (Glaxo).

Los antagonistas de $\alpha 2$ adecuados también incluyen los desvelados en el documento WO 00/59506, empleando las dosis indicadas en el mismo.

Los inhibidores de SGLT2 adecuados incluyen dapagliflozina (Bristol-Myers Squibb), T-1095, florzina, WAY-123783 y los descritos en el documento WO 01/27128.

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen saxagliptina (Bristol-Myers Squibb), vildagliptina (Novartis) y sitagliptina (Merck), así como los desvelados en los documentos WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) según lo desvelado por Hughes *et al.*, *Biochemistry*, 38(36):11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico) desvelado por Yamada *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8:1537-1540 (1998), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, según lo desvelado por Ashworth *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 6(22):1163-1166 y 2745-2748 (1996), empleando las dosis expuestas en las referencias anteriores.

Los inhibidores de aldosa reductasa adecuados incluyen los desvelados en el documento WO 99/26659.

Las meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei).

Los ejemplos de péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1) incluyen amida de GLP-1(1-36), amida de GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (según lo desvelado en la patente de EE.UU. n.º 5.614.492 concedida a Habener), así como AC2993 (Amylin), liraglutida (Novo Nordisk) y LY-315902 (Lilly).

Otros agentes antidiabéticos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen ergoset y D-quiroinositol.

Los agentes antisquémicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los descritos en "Physician's Desk Reference" e inhibidores de NHE, incluyendo los desvelados en el documento WO 99/43663.

Los ejemplos de agentes antiinfecciosos adecuados son agentes antibióticos que incluyen, pero sin limitación, los descritos en "Physician's Desk Reference".

Los ejemplos de agentes reductores de lípidos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de Na⁺/ácido biliar ileal, reguladores positivos de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácido biliar, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, torcetrapib (Pfizer)) y/o ácido nicotínico y derivados del mismo.

Los inhibidores de MTP que se pueden emplear como se ha descrito anteriormente incluyen los desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 5.595.872; 5.739.135; 5.712.279; 5.760.246; 5.827.875; 5.885.983 y 5.962.440.

Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa que se pueden emplear en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados como los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 3.983.140; lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como los divulgados en la patente de EE.UU. n.º 4.231.938; pravastatina y compuestos relacionados como los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 4.346.227; simvastatina y compuestos relacionados como los desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 4.448.784 y 4.450.171.

Otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa que se pueden emplear en el presente documento incluyen, pero sin limitación, fluvastatina, desvelada en la patente de EE.UU. n.º 5.354.772; cerivastatina, desvelada en las patentes de EE.UU. n.º 5.006.530 y 5.177.080; atorvastatina, desvelada en las patentes de EE.UU. n.º 4.681.893; 5.273.995; 5.385.929 y 5.686.104; atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), desvelada en la patente de EE.UU. n.º 5.011.930; visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)) desvelada en la patente de EE.UU. n.º 5.260.440; y compuestos de estatina relacionados desvelados en la patente de EE.UU. n.º 5.753.675; análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 4.613.610; análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como los desvelados en la solicitud PCT WO 86/03488; 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas, como los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 4.647.576; SC-45355 de Searle (un derivado de ácido penanodioico sustituido en 3) dicloroacetato; análogos de imidazol de mevalonolactona, como los desvelados en la solicitud PCT WO 86/07054; derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, como los desvelados en la patente francesa n.º 2.596.393; derivados de pirrol, furano y tiofeno disustituidos en 2 y 3, como los desvelados en la solicitud de patente europea n.º 0221025; análogos de naftilo de mevalonolactona, como los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 4.686.237; octahidronaftalenos, como los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 4.499.289; análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como los desvelados en la solicitud de patente europea n.º 0142146 A2; y derivados de quinolina y piridina, como los desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 5.506.219 y 5.691.322.

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de HMG CoA reductasa, tales como los desvelados en el documento GB 2205837, son adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención.

5 Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, α -fosfono-sulfonatos desvelados en la patente de EE.UU. n.º 5.712.396, los desvelados por Biller *et al.*, *J. Med. Chem.*, 31(10):1869-1871 (1988), incluyendo (fosfinil-metil)fosfonatos de isoprenoide, así como otros inhibidores de escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, los desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 4.871.721 y 4.924.024, y por Biller, S. A., *et al.*, "Current Pharmaceutical Design", 2:1-40 (1996).

10 Además, otros inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos de terpenoide desvelados por Ortiz de Montellano, P. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 20:243-249 (1977), el análogo A de difosfato de farnesilo y análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) como los desvelados por Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 98:1291-1293 (1976), fosfonatos de fosfonilo publicados por McClard, R. W. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 109:5544 (1987) y ciclopropanos publicados por Capson, T. L., Tesis doctoral, junio de 1987, Dept. Med. Chem. U. of Utah, Resumen, Índice, pág. 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario.

15 Los derivados de ácido fíbrico que se pueden emplear en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados como los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 3.674.836, prefiriéndose el probucol y el gemfibrozilo; secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y DEAE-SEPHADEX® (SECHOLEX®, Policexida), así como LIPOSTABIL® (Rhône-Poulenc), EISAI® E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipestatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277.082 y CL-283.546 de American Cyanamid (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido *p*-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 4.759.923; poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e ionenos tales como los desvelados en la patente de EE.UU. n.º 4.027.009 y otros agentes reductores del colesterol en suero conocidos.

20 El inhibidor de ACAT que se puede emplear en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluye los desvelados en "Drugs of the Future", 24:9-15 (1999), (Avasimibe); Nicolosi *et al.*, "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", *Atherosclerosis* (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-30 (1998); Smith, C., *et al.*, "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause, B. R. *et al.*, Capítulo 6: "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", *Inflammation: Mediators and Pathways*, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R. R. *et al.*, eds., pág. 173-198 (1995); Sliskovic *et al.*, "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-225 (1994); Stout *et al.*, "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362 (1995), o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

25 El agente hipolipidémico puede ser un regulador positivo de la actividad receptora de LD2 tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

30 Los ejemplos de inhibidores de la absorción del colesterol adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como los desvelados en *Atherosclerosis* 115:45-63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41:973 (1998).

35 Los ejemplos de inhibidores del cotransportador de Na⁺/ácido biliar para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen compuestos como los desvelados en "Drugs of the Future", 24:425-430 (1999).

40 Los inhibidores de lipoxigenasa que se pueden emplear en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen inhibidores de 15-lipoxigenasa (15-LO) tales como derivados de bencimidazol, como los desvelados en el documento 97/12615, y los inhibidores de 15LO desvelados en el documento WO 97/12613, isotiazolonas como las desveladas en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO como los desvelados por Sendobry *et al.* "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997), y Cornicelli *et al.*, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999).

45 Los ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores β adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida,

- 5 hidrocloreotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrasentán y compuestos desvelados en la patentes de EE.UU. n.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista de ET/All dual (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasoopetidasa (inhibidores de NEP-ACE duales) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.
- 10 Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen el agonista o agonista inverso del receptor de canabinoide 1, un agonista β 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la reabsorción de serotonina (y dopamina), un fármaco del receptor de tiroide β y/o un agente anoréctico.
- 15 Los antagonistas y agonistas inversos del receptor de canabinoide 1 que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen rimonabant, SLV 319, y los tratados en Hertzog, D. L., *Expert Opin. Ther. Patents*, 14:1435-1452 (2004).
- 20 Los agonistas β 3 adrenérgicos que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer), u otros agonistas β 3 conocidos, desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, prefiriéndose AJ9677, L750.355 y CP331648.
- 25 Los ejemplos de inhibidores de lipasa que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose el orlistat.
- 30 El inhibidor de la reabsorción de serotonina (y dopamina) que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o AXOKINE® (Regeneron), prefiriéndose la sibutramina y el topiramato.
- 35 Los ejemplos de compuestos β del receptor de tiroides que se pueden emplear opcionalmente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ligandos del receptor de tiroides tales como los desvelados en los documentos WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y WO 00/039077 (KaroBio), prefiriéndose los compuestos de las solicitudes de KaroBio.
- 40 El agente anorexígeno que se puede emplear opcionalmente en combinación con los compuestos de la presente invención, incluye dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, prefiriéndose la dexamfetamina.
- 45 Otros compuestos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas del receptor de CCK (por ejemplo, SR-27895B); antagonistas del receptor de galanina; antagonistas de MCR-4 (por ejemplo, HP-228); leptina o miméticos; inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo-1; miméticos de urocortina, antagonistas de CRF y proteínas de unión a CRF (por ejemplo, RU-486, urocortina).
- 50 Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes anticancerosos y citotóxicos, incluyendo, pero sin limitación, agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triazenos; antimetabolitos tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de pirimidina; antibióticos tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas tales como L-asparaginasa; inhibidores de famesil-proteína transferasa; inhibidores de 5 α -reductasa; inhibidores de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3; agentes hormonales tales como glucocorticoides, estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de la hormona de liberación de hormona de luteinización, acetato de octreótido; agentes disruptores de microtúbulos tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizantes de microtúbulos tales como taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL®), docetaxel (Taxotere) y sus análogos, y epotilonas tales como epotilonas A-F y sus análogos; productos derivados de plantas tales como alcaloides de vinca, epipodofilotoxinas, taxanos; e inhibidores de topiosomerasa;
- 55 inhibidores de prenil-proteína transferasa; y agentes varios tales como hidroxiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; y otros agentes usados con agentes anticancerosos y citotóxicos tales como modificadores de respuesta biológica, factores del crecimiento; moduladores inmunitarios y anticuerpos monoclonales. En el documento EP 1177791, se desvelan agentes anticancerosos adicionales. Los compuestos de la invención también se pueden usar junto con radioterapia.
- 60 Los ejemplos de agentes potenciadores de la memoria, agentes antidemencia o agentes cognitivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenilo y fisostigmina.
- 65 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en "Physician's Desk Reference", así como en

las patentes expuestas anteriormente o según lo determinado de otro modo por el experto en la materia.

FORMAS FARMACÉUTICAS

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma farmacéutica oral. La forma farmacéutica para dicha composición farmacéutica incluye formas farmacéuticas orales tales como gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabes, emulsiones, suspensiones, etc., y como formas farmacéuticas no orales tales como inyecciones (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular e inyecciones intraperitoneales), infusiones de goteo, formularios de aplicación externa (por ejemplo, preparados de pulverización nasal, preparados transdérmicos, pomadas, etc.), y supositorios (por ejemplo, supositorios rectales y vaginales).

Dichas formas farmacéuticas se pueden fabricar mediante la técnica conocida per se convencionalmente usada en los procedimientos farmacéuticos. Los procedimientos de fabricación específicos son los siguientes.

15 Para la fabricación de una forma farmacéutica oral, se añaden un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, manitol, etc.), un desintegrante (por ejemplo, carbonato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, etc.), un aglutinante (por ejemplo, α -almidón, goma árabe, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etc.) y un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000, etc.), por ejemplo, al componente o componentes activos, y se comprime la composición resultante. Cuando sea necesario, el producto comprimido se recubre, mediante la técnica conocida per se, para enmascarar el sabor o para la disolución entérica o la liberación sostenida. El material de recubrimiento que se puede usar incluye, por ejemplo, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polioxietilenglicol, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y EUDRAGIT® (Rohm & Haas, Alemania, copolímero metacrílico-acrílico).

25 Las inyecciones se pueden fabricar normalmente mediante el siguiente procedimiento. Se disuelven, se suspenden o se emulsionan el componente o componentes activos en un vehículo acuoso (por ejemplo, agua destilada, solución salina fisiológica, solución, de Ringer, etc.) o un vehículo oleoso (por ejemplo, aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, etc. o propilenglicol) junto con un dispersante, por ejemplo, Tween 80 (Atlas Powder, EE.UU.), HCO 60 (Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc.), un conservante (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo, *p*-hidroxibenzoato de propilo, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, etc.), un agente isotonzante (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerol, sorbitol, glucosa, azúcar invertida, etc.) y otros aditivos. Si se desea, también se pueden añadir un solubilizante (por ejemplo, salicilato de sodio, acetato de sodio, etc.), un estabilizante (por ejemplo, albúmina de suero humano), un agente calmante (por ejemplo, cloruro de benzalconio, clorhidrato de procaína, etc.) y otros aditivos.

Una forma farmacéutica para la aplicación externa se puede fabricar procesando el componente o los componentes activos en una composición sólida, semisólida o líquida. Para fabricar una composición sólida, por ejemplo, el componente o los componentes activos, bien como tales o en mezcla con un excipiente (por ejemplo, lactosa, manitol, almidón, celulosa microcristalina, sacarosa, etc.), un espesante (por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros acrílicos, etc.), etc., se procesan en polvo. La composición líquida se puede fabricar sustancialmente de la misma manera que las inyecciones mencionadas anteriormente. La composición semisólida se proporciona preferentemente en forma de gel hidratado u oleoso, o en forma de pomada. Estas composiciones pueden contener opcionalmente un agente de control del pH (por ejemplo, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, etc.), y un conservante (por ejemplo, ésteres de ácido *p*-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, etc.), entre otros aditivos.

Los supositorios se pueden fabricar procesando el componente o los componentes activos en una composición oleosa o acuosa, ya sea sólida, semisólida o líquida. La base oleaginosa que se puede usar incluye, por ejemplo, glicéridos de ácidos grasos superiores [por ejemplo, manteca de cacao, Witepsols (Dinamit-Nobel), etc.], ácidos grasos de cadena media [por ejemplo, Migriols (Dinamit-Nobel), etc.], aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, etc.), etc. La base hidrosoluble incluye, por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, etc. La base hidrófila incluye, por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo y polímeros acrílicos, etc.

DOSIS

La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención se puede determinar apropiadamente con referencia a las dosis recomendadas para los respectivos componentes activos, y se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el receptor, la edad y el peso corporal del receptor, el estado clínico, el momento de la administración, la forma farmacéutica, el método de administración y la combinación de los componentes activos, entre otros factores. Por ejemplo, la dosis del compuesto de Fórmula I de la invención para un adulto humano se puede seleccionar del intervalo de dosis orales de 0,01 a 30 mg/kg de peso corporal (preferentemente de 0,05 a 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0,05 a 5 mg/kg de peso corporal) o del intervalo de dosis clínicas de 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal (preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal) o de 0,5 a 1.000 mg/día, preferentemente de 1 a 500 mg/día.

El otro componente o componentes activos que tienen diferentes modos de acción para su uso en combinación también se puede usar en intervalos de dosis seleccionados por referencia a los respectivos intervalos de dosis clínicas recomendadas. En general, la administración se lleva a cabo en una sola dosis/día o en dosis divididas, por ejemplo, de 2 a 4 veces al día.

5

ABREVIATURAS

Las siguientes abreviaturas se emplean en los ejemplos y en otras partes del presente documento:

10	Ph = fenilo Bn = bencilo <i>t</i> -Bu = butilo terciario <i>i</i> -Bu = <i>iso</i> -butilo
15	Me = metilo Et = etilo Pr = propilo iPr = isopropílico Bu = butilo AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrilo TMS = trimetilsililo TMSCHN ₂ = (trimetilsilil)diazometano TMSN ₃ = trimetilsililazida TBS = <i>terc</i> -butildimetilsililo FMOC = fluorenilmetoxicarbonilo
20	Boc o BOC = <i>terc</i> -butoxicarbonilo Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo THF = tetrahidrofurano ET ₂ O = éter dietílico hex = hexanos
25	EtOAc = acetato de etilo DMF = dimetilformamida MeOH = metanol EtOH = etanol DCM = diclorometano <i>i</i> -PrOH = isopropanol
30	DMSO = sulfóxido de dimetilo DME = 1,2-dimetoxietano DMA = <i>N,N</i> -dimetilacetilamida DCE = 1,2-dicloroetano
35	HMPA = triamida hexametilfosfórica HOAc o AcOH = ácido acético TFA = ácido trifluoroacético DIEA o DIPEA o <i>i</i> -Pr ₂ NEt o base de Hunig = diisopropiletilamina TEA o Et ₃ N = trietilamina
40	NMM = <i>N</i> -metilmorfolina NBS = <i>N</i> -bromosuccinimida NCS = <i>N</i> -clorosuccinimida DMAP = 4-dimetilaminopiridina DEPBT = 3-dietoxifosforiloxi-1,2,3-benzotriazin-4[3H]-ona
45	mCPBA = ácido 3-cloroperoxibenzoico NaBH ₄ = borohidruro de sodio NaBH(OAc) ₃ = triacetoxiborohidruro de sodio NaN ₃ = azida sódica DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio
50	LiAlH ₄ = hidruro de litio y aluminio <i>n</i> -BuLi = <i>n</i> -butil-litio OXONE [®] = monopersulfato Pd/C = paladio sobre carbono PXPd ₂ = dímero de dicloro(clorodi- <i>terc</i> -butilfosfin)paladio (II) o [PdCl ₂ (<i>f</i> -Bu) ₂ PCI] ₂
55	PtO ₂ = óxido de platino KOH = hidróxido de potasio NaOH = hidróxido de sodio LiOH = hidróxido de litio LiOH.H ₂ O = hidróxido de litio monohidratado
60	HCl = ácido clorhídrico H ₂ SO ₄ = ácido sulfúrico
65	

	H ₂ O ₂ = peróxido de hidrógeno
	Al ₂ O ₃ = óxido de aluminio
	K ₂ CO ₃ = carbonato de potasio
5	Cs ₂ CO ₃ = carbonato de cesio
	NaHCO ₃ = bicarbonato de sodio
	ZnBr ₂ = bromuro de cinc
	MgSO ₄ = sulfato de magnesio
	Na ₂ SO ₄ = sulfato de sodio
10	KSCN = tiocianato potásico
	NH ₄ Cl = Cloruro de amonio
	DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
15	HOBT o HOBT.H ₂ O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	reactivo de PyBOP o reactivo de BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
	NaN(TMS) ₂ = hexametildisilazida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio
	Ph ₃ P = trifenilfosfina
20	Pd(OAc) ₂ = acetato de paladio
	(Ph ₃ P) ₄ Pd ⁰ = tetraquis-trifenilfosfin-paladio
	Pd ₂ (dba) ₃ = tris(dibencilacetona)dipaladio
	DPPF = 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
	HATU = hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de 2-(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i>]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V)
25	DEAD = azodicarboxilato dietílico
	DIAD = azodicarboxilato diisopropílico
	Cbz-Cl = cloroformiato de bencilo
	CAN = nitrato de amonio cérico
30	SAX = Intercambiador de aniones fuertes
	SCX = Intercambiador de cationes fuertes
	H ₂ = hidrógeno
	Ar = argón
	N ₂ = nitrógeno
35	Equiv = equivalente/s
	min = minuto/s
	h = hora/s
	l = litro
	ml = mililitro
40	μl = microlitro
	g = gramo/s
	mg = miligramo/s
	mol = moles
	mmol = milimol/es
45	meq = miliequivalente
	ta o T.A. = temperatura ambiente
	sat. = saturado/a
	ac. = acuosa
	TLC = cromatografía en capa fina
50	HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
	Tr de HPLC = tiempo de retención de la HPLC
	LC/MS = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
	MS = espectrometría de masas
	RMN = resonancia magnética nuclear
55	Datos espectrales de RMN: s = singlete; d = doblete; m = multiplete; a = ancho; t = triplete
	p.f. = punto de fusión.

Ejemplos

60 Los siguientes ejemplos de trabajo sirven para ilustrar mejor, pero no limitar, algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención.

Información general

65 El término HPLC se refiere a cromatografía líquida de alta resolución de Shimadzu con uno de los siguientes métodos:

Método A: columna YMC o PHENOMENEX® C18 de 4,6 x 50 mm y 5 µm que usa un gradiente de 4 min del 0 al 100 % de disolvente B [MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: H₃PO₄ al 0,2 %] y del 100 al 0 % de disolvente A [MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: H₃PO₄ al 0,2 %] con un caudal de 4 ml/min y un minuto de mantenimiento, un detector ultravioleta (UV) ajustado a 220 nm.

5 Método B: columna PHENOMENEX® S5 ODS de 4,6 x 30 mm, elución con gradiente de 0-100 % de B/A durante 2 min (disolvente A = MeOH al 10 %/H₂O que contiene TFA al 0,1 %, disolvente B = MeOH al 90 %/H₂O que contiene TFA al 0,1 %), caudal de 5 ml/min, detección UV a 220 nm.

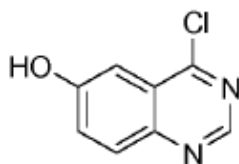
10 Método C: columna YMC S7 ODS de 3,0 x 50 mm, elución con gradiente de 0-100 % de B/A durante 2 min (disolvente A = MeOH al 10 %/H₂O que contiene TFA al 0,1 %, disolvente B = MeOH al 90 %/H₂O que contiene TFA al 0,1 %), caudal de 5 ml/min, detección UV a 220 nm.

El término HPLC prep. se refiere a un sistema de HPLC automatizado Shimadzu usando una mezcla de disolvente A (MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,2 %) y disolvente B (MeOH al 90 %/H₂O al 10 %/TFA al 0,2 %). Las columnas preparativas se rellenan con resina de 5 micrómetros o equivalente, en columna YMC o PHENOMENEX® ODS C18.

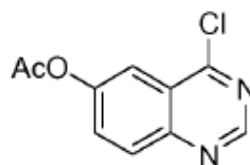
15

SÍNTESIS DE PRODUCTOS INTERMEDIOS

Producto intermedio 1



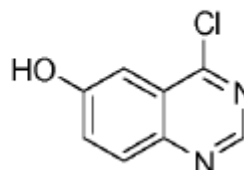
A.



20

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(1):111-114 (2004).

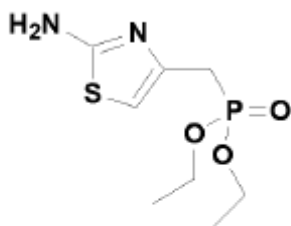
B.



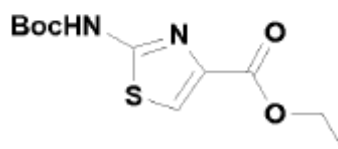
25

A una solución agitada del compuesto de la parte A (172 mg, 0,77 mmol) en metanol (3 ml), se añadió amoníaco en metanol (7 N, 6 ml, 42 mmol). Tras 1 h, se concentró la reacción y se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se filtró para recoger el Producto intermedio 1 (110 mg, 80 %) en forma de un sólido blanco.

Producto intermedio 2



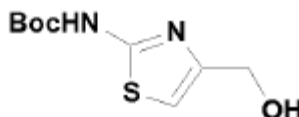
A.



5 Se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1 1,3 g; 51,83 mmol) en THF (50 ml) a una solución fría (0 °C) de 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (8,59 g; 49,36 mmol) en THF (150 ml). Se añadió TEA (7,57 ml; 54,30 mmol), seguido de una cantidad catalítica de 4-DMAP (30 mg). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. Se dividió el residuo entre EtOAc (300 ml) y HCl acuoso 0,5 N (250 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, dando el compuesto de la parte A (12,38 g; rendimiento dado a continuación en la Parte B). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

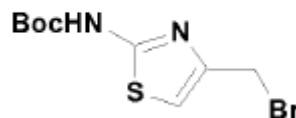
B.



15 Se añadió una solución de LiAlH₄ (1,0 M en THF) (48,0 ml; 48,0 mmol) a una solución fría (0 °C) del compuesto de la Parte A (12,38 g; 45,3 mmol) en THF (130 ml). Tras 3 horas a 0 °C, se inactivó la reacción cuidadosamente mediante la adición gota a gota de H₂O (5 ml). Después de 10 min, se añadió NaOH acuoso 5 N (2,5 ml). Después de otros 10 minutos, se concentró la solución al vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (300 ml) y H₂O (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Se sometió el producto en bruto a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo del 0 al 100 % de disolvente B durante 16 min, mantenido en 100 % de disolvente B durante 5 min, donde el disolvente A = hexanos y disolvente B = EtOAc), dando el compuesto de la Parte B (8,67 g; 67 % - dos etapas).

20

C.

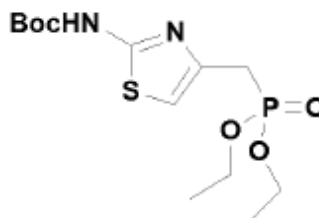


25 Método 1: se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (318 µl; 4,10 mmol) en DCM (3 ml) lentamente a una solución a 0 °C del compuesto de la Parte B (900 mg; 3,91 mmol) y TEA (600 µl; 4,30 mmol) en DCM (10 ml). Tras 25 min de agitación, se diluyó la mezcla de reacción con acetona (13 ml). Se añadió LiBr (2,03 g; 23,46 mmol). Se agitó la reacción a T.A. durante 1 h, a continuación se diluyó con una solución acuosa sat. de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con ET₂O (2 x 40 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución acuosa sat. de NH₄Cl (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la solución (MgSO₄) y se concentró al vacío, dando el compuesto de la Parte C (1,03 g; 89 %). El producto en bruto se tomó para seguir sin purificación adicional.

30

Método 2: se añadió *N*-Boc-tiourea (428 mg; 2,427 mmol) a una solución de 1,3-dibromoacetona (524 mg; 2,427 mmol) en acetona (9,7 ml). Después de 24 h a T.A., se concentró la mezcla de reacción al vacío, dando el compuesto de la Parte C (0,78 g; Cuant.) en forma de una espuma marrón. El producto en bruto se tomó para seguir sin purificación adicional.

D.

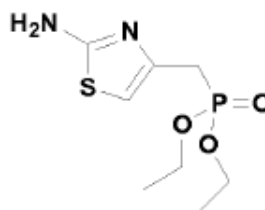


5

Se añadió fosfito de trietilo (3,6 ml; 20,96 mmol) a una solución del compuesto de la Parte C (878 mg; 2,99 mmol) en THF (6 ml). Se tapó el recipiente de reacción y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 16 h, y a continuación se enfrió hasta la T.A. Se concentró la solución al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo del 0 al 100 % de disolvente B durante 8 min, mantenido en 100 % de disolvente B durante 10 minutos, donde el disolvente A = hexanos y disolvente B = EtOAc), dando el compuesto de la Parte D (0,86 g; 82 %).

10

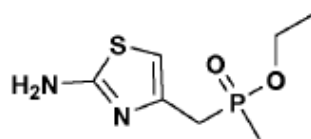
E.



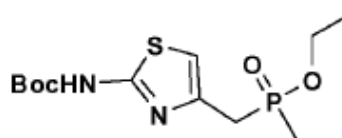
15 Se añadió TFA (3,0 ml) a una solución a 0 °C del compuesto de la Parte D (0,86 g; 2,45 mmol) en DCM (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 2,5 h, después se concentró al vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (15 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron al vacío, dando el Producto intermedio 2 (488 mg; 80 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,17 (1 H, d, J = 3,95 Hz), 5,85 (2 H, s a.), 3,92-4,05 (4 H, m), 3,08 (2 H, d, J = 21,09 Hz), 1,18 (6 H, t, J = 7,03 Hz).

20

Producto intermedio 3



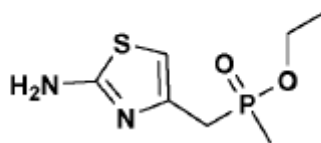
A.



25 Se añadió metilfosfonito de dietilo (690 mg; 5,07 mmol) a una solución del Producto intermedio 2, compuesto de la Parte C (496 mg; 1,69 mmol) en THF (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 75 °C durante 16 h, y a continuación se enfrió hasta la T.A. La solución se cargó directamente en una columna de 12 g de SiO₂ y el producto en bruto se sometió a cromatografía (gradiente continuo del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos durante 4 min, cambio a 5 % de MeOH en EtOAc y mantenimiento durante 10 min), dando el compuesto de la Parte A (493 mg; 91 %) en forma de un sólido amarillo claro.

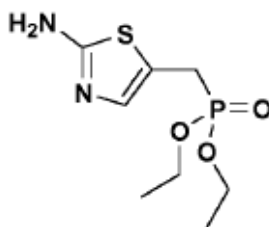
30

B.

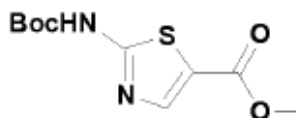


5 Se añadió TFA (2,0 ml) a una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A (768 mg; 2,40 mmol) en DCM (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 3 h, después se concentró al vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (15 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, dando el Producto intermedio 3 (203 mg; 38 %).

Producto intermedio 4

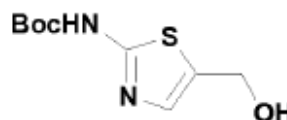


A.



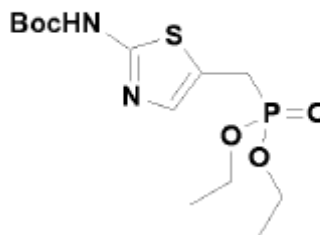
10 Se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,66 g; 7,59 mmol) en THF (10 ml) a una solución a 0°C de 2-aminothiazol-5-carboxilato de metilo (1,20 g; 7,59 mmol) en THF (20 ml). Se añadió TEA (1,11 ml; 7,97 mmol), seguido de una cantidad catalítica de 4-DMAP (10 mg). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 20 h, después se concentró al vacío. Se dividió el residuo entre EtOAc (80 ml) y HCl acuoso 0,2 N (40 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (40 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, dando el compuesto de la parte A (1,70 g; rendimiento dado a continuación en la Parte B). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B.



20 Se añadió una solución de LiAlH₄ (7,60 ml de una solución 1,0 M en THF; 7,60 mmol) a una solución fría (0 °C) del compuesto de la Parte A (1,70 g; 6,58 mmol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h, luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó la reacción cuidadosamente mediante la adición gota a gota de H₂O (0,76 ml). Después de 10 min, se añadió NaOH acuoso 5 N (0,38 ml). Después de otros 10 minutos, se filtró la solución a través de un lecho corto de CELITE® y se concentró el filtrado al vacío. Se sometió el producto en bruto a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo del 0 al 100 % de disolvente B durante 13 min, mantenido en 100 % de disolvente B durante 6 min, donde el disolvente A = hexanos y disolvente B = EtOAc), dando el compuesto de la Parte B (0,80 g; 46 % - dos etapas).

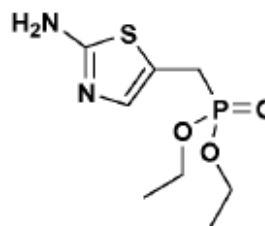
C.



5 Parte 1: se añadió cloruro de tionilo (253 μ l; 3,47 mmol) a una mezcla a 0 °C del compuesto de la Parte B (200 mg; 0,869 mmol) en DCM (0,40 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h y después se concentró al vacío, dando el cloruro en bruto.

10 Parte 2: se disolvió el cloruro en bruto en THF (3,0 ml). Se añadió (EtO)₃P (1,20 ml; 6,95 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 16 h, después se enfrió hasta la T.A. y se concentró al vacío. Se sometió a cromatografía el producto en bruto (SiO₂; gradiente continuo del 0 al 100 % de disolvente B durante 8 min, cambio al disolvente C, mantenimiento de disolvente C al 100 % durante 7 min, donde el disolvente A = hexanos, disolvente B = EtOAc y el disolvente C = MeOH al 3 % en EtOAc), dando el compuesto de la Parte C (270 mg; 89 % - dos etapas).

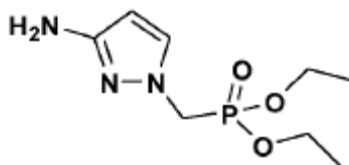
D.



15 Se añadió TFA (0,80 ml) a una solución a 0 °C del compuesto de la Parte C (0,31 g; 0,885 mmol) en DCM (2,4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 3 h y después se concentró al vacío. Se repartió el residuo entre CHCl₃ (10 ml) y solución acuosa saturada de HCO₃ (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con CHCl₃ (10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron al vacío, dando el Producto intermedio 4 (198 mg; 89 %).

20

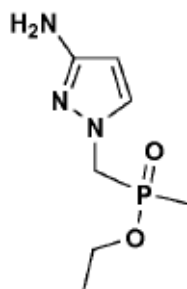
Producto intermedio 5



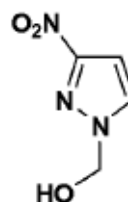
25 A una solución a 0°C de 1H-pirazol-3-amina (1,00 g, 12,03 mmol) en DMF (25 ml), se añadió *tert*-butóxido potásico (2,70 g, 24,07 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Se añadió ICH₂PO₃Et₂ (3,35 g, 12,03 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1,5 h, después se dejó calentar hasta la T.A. y se agitó a T.A. durante la noche. Se eliminaron las sustancias volátiles al vacío, y se repartió el residuo entre salmuera (30 ml) y EtOAc (30 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (5 x 30 ml); se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX[®] Luna Axia C18 de 30 x 100 mm y 5 μ m; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de A al 100 % a B al 20 % durante 25 min + 2 min manteniendo B al 20 %. B, donde A = H₂O:MeCN 90:10 y B = MeCN:H₂O 90:10) para proporcionar el Producto intermedio 5 (0,470 g, rendimiento del 16,8 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. [M+H]⁺ = 233,9; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (s, 1H), 5,66 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 11,55 Hz, 2H), 4,10 (m, 4H), 3,76 (s, 2H) 1,29 (t, J = 7,15 Hz, 6H).

35

Producto intermedio 6

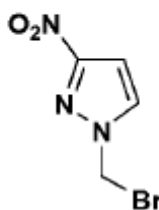


A.



5 A una suspensión de 3-nitro-1*H*-pirazol (1,00 g, 8,84 mmol) en agua (31 ml), se añadió formaldehído (37 % en peso en agua, 1,317 ml, 17,69 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 48 h (después de 2 h, la mezcla de reacción se convirtió en una solución homogénea de color amarillo pálido). Se diluyó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 40 ml) y EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto de la Parte A (1,26 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 7,70 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 7,70; 7,69 Hz, 1H).

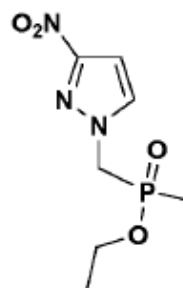
B.



15 A una solución 75 °C del compuesto de la Parte A (1,809 g, 12,64 mmol) en MeCN (54 ml), se añadió PBr₃ (1,788 ml, 18,96 mmol) gota a gota durante 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a 75 °C durante 15 min, a continuación se enfrió hasta la T.A. y se filtró. Se lavó la torta del filtro con CH₃CN (2 x 2 ml), y se concentraron los filtrados combinados al vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se sometió a cromatografía el residuo (SiO₂: gradiente continuo de EtOAc/Hexano al 0 % a EtOAc/Hex al 70 %), proporcionando el compuesto de la Parte B (1,693 g, rendimiento del 65 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H).

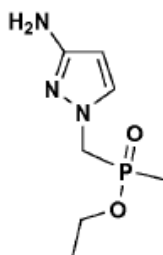
20

C.



5 A una solución del compuesto de la Parte B (1,7366 g, 8,43 mmol) en THF (4 ml), se añadió $\text{CH}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (1,377 g, 10,12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 75 °C durante 15 h. Se añadió más $\text{CH}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (0,53 g, 3,89 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 75 °C durante 24 h, a continuación se enfrió hasta la T.A. Se eliminaron las sustancias volátiles al vacío, y se sometió a cromatografía el residuo (SiO_2 : gradiente continuo de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0 % a $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 15 %), proporcionando el compuesto de la Parte C (1,56 g, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite naranja. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,1$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 9,34 Hz, 2H), 4,03-4,20 (m, 4H), 1,57 (d, J = 14,85 Hz, 3H), 1,30-1,37 (m, 6H).

D.

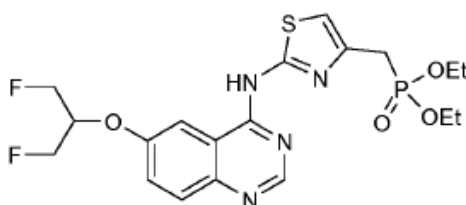


10

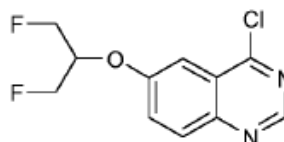
15 A una solución agitada del compuesto de la Parte C (33 mg, 0,142 mmol) en MeOH (4 ml), se añadió paladio sobre carbono (15,06 mg, 0,014 mmol). Se colocó la reacción bajo gas de hidrógeno, H_2 (0,285 mg, 0,142 mmol) durante 3 h. La HPLC mostró que la reacción se había completado. Se filtró la reacción a través de CELITE® y se concentró, dando el Producto intermedio 6 (25,6 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido blanco.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los compuestos preferidos de la invención.

Ejemplo 1



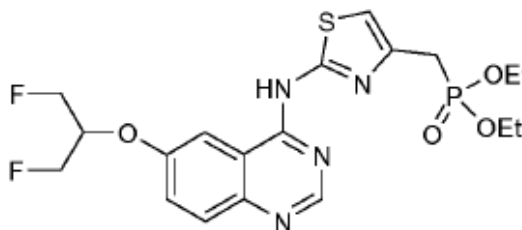
A.



20

A una solución agitada del Producto intermedio 1 (70 mg, 0,39 mmol), 1,3-difluoro-2-propanol (112 mg, 1,16 mmol) y trifenilfosfina (304 mg, 1,16 mmol) en THF (3 ml), se añadió DEAD (202 mg, 1,16 mmol) gota a gota. Se mantuvo la reacción a T.A. durante 2 h y se concentró. Se diluyó el residuo con CH_2Cl_2 y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla resultante por columna de gel de sílice (EtOAc al 10-100 % en hexanos), dando el compuesto de la Parte A (80 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

B.



Método 1. Se añadieron el compuesto de la Parte A (0,02 g, 0,077 mmol), el Producto intermedio 2 (0,023 g, 0,093 mmol), carbonato de cesio (0,126 g, 0,387 mmol), acetato de paladio (II) (0,347 mg, 1,546 μmol) y BINAP (1,926 mg, 3,09 μmol) a un recipiente apto para microondas, y se purgaron los sólidos con Ar durante 20 min. Se añadió tolueno (1 ml), y se vació el recipiente de reacción y se volvió a equilibrar con Ar tres veces. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de CELITE®, se lavó la torta de CELITE® con EtOAc (2 x 5 ml) y se concentró el filtrado al vacío hasta obtenerse un sólido de color amarillo/naranja. Se purificó el sólido por HPLC preparativa (columna Sunfire 5u de 19 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 20 ml/min; gradiente continuo de A al 0 % a B al 100 % durante 15 min + 2 min de tiempo de mantenimiento en B al 100 %, donde A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1), dando el Ejemplo 1 (19 mg, 52 %) en forma de un sólido amarillo.

Método 2. Se calentó una mezcla del compuesto de la Parte A (0,100 g, 0,387 mmol), Producto intermedio 2 (0,145 g, 0,580 mmol) y fenol (3,33 g, 35,4 mmol) en un matraz en forma de pera de 1 boca y 25 ml de capacidad, que estaba dotado de un agitador magnético, una entrada de Ar y un condensador de reflujo, hasta 140 °C en un baño de aceite caliente durante 12 h. Se dividió la mezcla de reacción entre NaOH 1 N (40 ml) y EtOAc (15 ml), se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (15 ml), se combinaron las fases orgánicas, se volvió a lavar el material compuesto con NaOH 1 N (15 ml), se secó sobre MgSO_2 y se concentró, al vacío a 35 °C, obteniéndose un aceite de color amarillo. Éste se purificó por HPLC preparativa (columna Luna 5u de 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de A al 20 % a B al 100 % durante 25 min + 2 min de tiempo de mantenimiento a B al 100 %, donde A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ 90:10 y B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 90:10), dando el Ejemplo 1 (51 mg, 28 %) en forma de un sólido amarillo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 473,4$; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 473,4$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,30 (t, J = 7,15 Hz, 6 H), 3,42 (d, J = 20,88 Hz, 2 H), 4,05-4,17 (m, 4H), 4,66-4,79 (m, 2H), 4,78-4,86 (m, 2H), 4,99-5,18 (m, 1H), 6,98 (d, J = 3,84 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,15 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ejemplos 2 al 7

35 Siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes Ejemplos 2 a 7.

Ejemplo n.º	Estructura	$[\text{M} + \text{H}]^+$	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm	Rendimiento y descripción
2		437,0	1,30 (t, J = 7,15 Hz, 6 H), 1,43 (d, J = 6,05 Hz, 6 H), 3,41 (d, J = 20,89 Hz, 2 H), 4,02 - 4,23 (m, 4 H), 4,77 - 4,97 (m, 1 H), 6,99 (d, J = 4,40 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 9,34, 2,74 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 9,34 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,75 Hz, 1 H), 8,51 - 8,67 (m, 1 H),	37 mg(38 %), sólido amarillo

3 racémico		390,3	1,33 (t, J = 7,04 Hz, 3 H), 1,42 (d, J = 6,16 Hz, 6 H), 1,62 (d, J = 14,94 Hz, 3 H), 4,09-4,21 (m, 2 H), 4,72 (dd, J = 8,78; 3,07 Hz, 2 H), 4,82-4,89 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 8,79; 2,64 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,19; 0,88 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 9,22 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 2,63 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H),	34 mg (61 %), sólido blanquecino
4		467,0	1,31 (t, J = 7,15 Hz, 6 H), 1,39 (d, J = 6,04 Hz, 3 H), 3,39-3,44 (d, J = 20,89 Hz, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,57-3,70 (m, 3 H), 4,06-4,19 (m, 4 H), 7,03 (d, J = 3,85 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,80; 2,75 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 2,75 Hz, 1 H), 8,60-8,69 (m, 1 H)	27 mg (29 %), sólido amarillo
5		450,4	1,31 (t, J = 7,15 Hz, 6 H), 1,38 (d, J = 6,05 Hz, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 3,55-3,69 (m, 3 H), 4,07-4,21 (m, 4 H), 4,71 (d, J = 11,54 Hz, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H)	90 mg (45,4 %), sólido blanco
6 racémico		443,3	1,33 (t, J = 7,15 Hz, 3 H), 1,60 (d, J = 14,29 Hz, 3 H), 3,41 (d, J = 17,04 Hz, 2 H), 4,05-4,18 (m, 2 H), 4,67-4,78 (m, 2 H), 4,79-4,86 (m, 2 H), 4,99-5,19 (m, 1 H), 6,96 (d, J = 3,30 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H)	16,5 mg (7 %), sólido amarillo
7		465,3	9,10 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 8,6; 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 4,09 (m, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,42 (d, J = 21,1 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 6H)	5 mg (10,8 %), sólido blanco

ENSAYOS DE ACTIVACIÓN DE LA GLUCOCINASA

5 Los compuestos de fórmula I de la invención activan la glucocinasa. Los ensayos que se pueden usar para ensayar los compuestos de fórmula I de la invención en cuanto a la activación de la glucocinasa se conocen en la técnica tales como los desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 6.320.050, 6.384.200 y 6.610.846 y el documento WO 2004/052869 y en Castellano, A. L. *et al.*, "Glucokinase activating ureas", *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 15:1501-1504 (2005), y Grimsby, J., *et al.*, "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy", *Science*, 301:370-373 (2003).

10 En general, los compuestos de la presente invención, tales como los compuestos particulares desvelados en los siguientes ejemplos se han identificado como potenciadores de la actividad de la glucocinasa a concentraciones equivalentes a, o más potencialmente que, 100 µM, preferentemente 10 µM, más preferentemente 1 µM, demostrando de este modo que los compuestos de la presente invención son potenciadores especialmente eficaces de la actividad de la glucocinasa. Las potencias se pueden calcular y expresar como CE₅₀ (concentración para

15

conseguir un 50 % de la activación total) y/o el porcentaje de activación máxima por encima del fondo, y se refiere a la actividad medida empleando el sistema de ensayos que se describe anteriormente.

ENSAYOS Y DATOS BIOLÓGICOS

5 Los compuestos de fórmula I de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los Ejemplos de la misma, se han ensayado en el siguiente ensayo, y han mostrado ser activadores de la glucocinasa.

Ensayo enzimático en tándem de la glucocinasa

10 Se midió la actividad enzimática de la glucocinasa humana (GK) mediante incubación de GK, ATP y glucosa durante períodos de tiempo diferenciados seguidos de la inactivación con EDTA (ácido etilendiamintetraacético). Se midieron cantidades relativas del producto de glucosa-6-fosfato (G6P) después mediante la ejecución de un ensayo de detección usando deshidrogenasa G6P y midiendo la conversión de TioNAD (tio-nicotinamida adenina dinucleótido) en TioNADH (tio-dihidronicotinamida adenina dinucleótido) a una longitud de onda de 405 nm. Esta reacción enzimática "sin acoplar" se indica como un ensayo en "tándem" de GK. La activación de la GK por los compuestos se puede evaluar usando este ensayo. Se siguió el protocolo del ensayo en tándem de la GK que se describe a continuación usando un intervalo de concentraciones del compuesto activador a partir de 0 a 100 μ M a 5 y 12 mM de glucosa. Se incubó glucocinasa humana de longitud total (GK, 15 nM) con glucosa 5 o 12 mM en una placa de microvaloración negra de 384 pocillos con un fondo transparente. Para iniciar la reacción de la GK, se añadió magnesio-ATP (concentración final 3 mM) a GK en tampón (condiciones de tamponamiento finales de tampón de HEPES 25 mM, pH 7,1, que contenía ditiotreitol 1 mM y DMSO al 5 %). El volumen de reacción total fue de 20 μ l. Se dejó que la reacción avanzara durante diez minutos y después se inactivó con 5 μ l de EDTA; 45 mM finales). A continuación, se añadieron los componentes de la reacción de detección, TioNAD y G6PDH (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) (concentraciones finales de 650 μ M y 3,33 unidades, respectivamente) en conjunto en un volumen de 25 μ l, (para dar un volumen total de 50 μ l). Las medidas de absorbancia se realizaron a 405 nm en un lector de absorbancia de placas SPECTRAMAX[®] Plus 384 (Molecular Devices). Se leyó la absorbancia, se restaron los niveles de fondo de la glucosa-6-fosfato, tras lo que se calculó la activación como un porcentaje de la actividad del control. Se determinó la actividad del control usando GK en presencia de vehículo (DMSO), con la glucosa-6-fosfato del fondo eliminada. Se determinó la glucosa-6-fosfato del fondo mediante la inactivación previa de GK con EDTA antes del inicio de la reacción con ATP.

Expresión y purificación de GK humana

35 Se expresó GK hepática humana de longitud completa (sin marcar) en células BL21 STAR (DE3)pLysS (Invitrogen) a 25 °C según lo descrito por Mookhtiar *et al.*, (1). La proteína se purificó esencialmente como se describe en Lange (2) con una ligera modificación. En resumen, se lisaron sedimentos celulares mediante tres series de congelación y descongelación, se centrifugaron a 15.000 g para el aclarado, y se hicieron precipitar con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ al 40-65 %. Se volvió a suspender el sedimento resultante en tampón, se sometió a diálisis y se aplicó directamente a una columna Q-SEPHAROSE[®] (Sigma) seguida de la elución con un gradiente lineal de KCl 100-600 mM. Se combinaron las fracciones que contenían GK, se sometieron a diálisis durante una noche frente a HEPES 25 mM a pH 7,2/MgCl₂ 1 mM/EDTA 1 mM/KCl 0,1 M/DTT 1 mM, después se volvieron a someter a diálisis con el mismo tampón con glicerol al 10 % añadido.

45 Referencias

1. Mookhtiar, K. A. *et al.*, "Heterologous expression and characterization of rat liver glucokinase regulatory protein", *Diabetes*, 45:1670-1677 (1996).
2. Lange, A. J. *et al.*, "Expression and site-directed mutagenesis of hepatic glucokinase", *Biochem. J.*, 277:159-163 (1991).

En la siguiente tabla, se muestran los datos biológicos para los ejemplos seleccionados.

Ejemplo n.º	CE ₅₀ (nM) con glucocinasa humana a glucosa 12 mM
1	91
2	136
6	390
3	810

55 Para otros Ejemplos, los valores de CE₅₀ no se pudieron calcular a partir de las curvas de activación, de modo que los datos de activación máxima (expresados como un % de la activación de la medida inicial) para algunos ejemplos seleccionados se muestran en la siguiente tabla.

Ejemplo n.º	Activación máxima (%) de glucocinasa humana a glucosa 12 mM
3	134 %
1	145 %
4	180 %

Estudios *in vivo*: ensayo oral de tolerancia a la glucosa (OGTT)

- 5 Se llevaron a cabo ensayos orales de tolerancia a la glucosa en ratones C57BL/6J macho DIO (con obesidad inducida por la dieta) alimentados con una dieta rica en grasas (60 % de Kcal procedentes de la grasa) durante 26 semanas antes de la experimentación. Se mantuvieron los ratones en ayunas durante una noche antes de su uso en los experimentos. Se administró por vía oral un compuesto de ensayo o vehículo (bien: 1) PEG 400 al 40 % + Cremophore al 10 % + agua al 50 %; o 2) dimetilacetamida al 10 % + etanol al 10 % + Cremophore al 10 % + agua al 70 %) 60 min antes de la administración oral de una solución de glucosa a una dosis de 2 g/kg de peso corporal (ensayo oral de tolerancia a la glucosa; OGTT). Se midieron los niveles de glucosa en sangre de muestras de sangre de la cola tomadas en diferentes puntos temporales previos y posteriores a la administración de la glucosa (curso de tiempo de 2 horas). Se generó una curva de tiempo de la glucosa en sangre y se calculó el cambio a partir de la medida inicial del área bajo la curva (Δ AUC) de 0 a 120 min (siendo el punto temporal cero el momento de la administración de la glucosa).

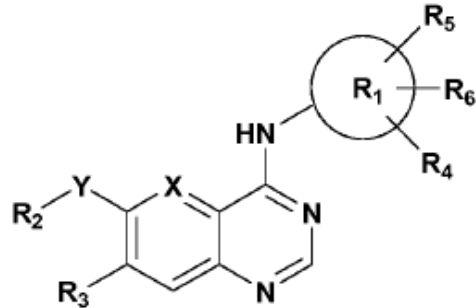
Los ejemplos de la siguiente tabla redujeron los niveles del AUC de glucosa en un ensayo de OGTT en ratones DIO como se ha descrito previamente.

Ejemplo n.º	Reducción del AUC de glucosa a una dosis de 30 μ g/kg
1	93 %

20

REIVINDICACIONES

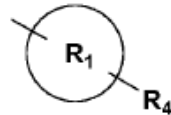
1. Un compuesto que tiene la estructura



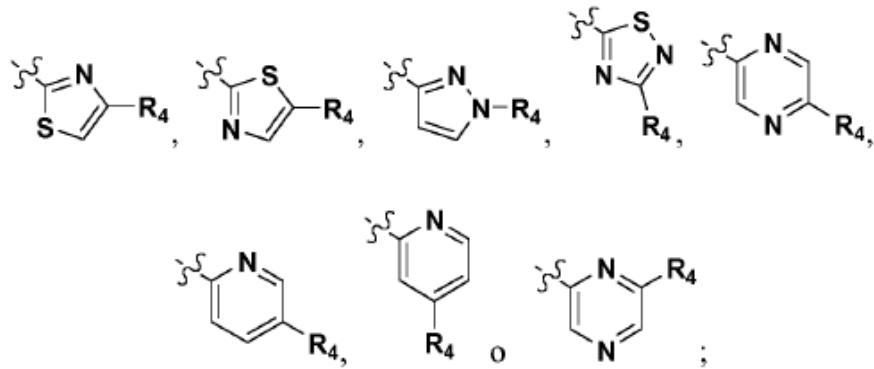
I

5

en la que

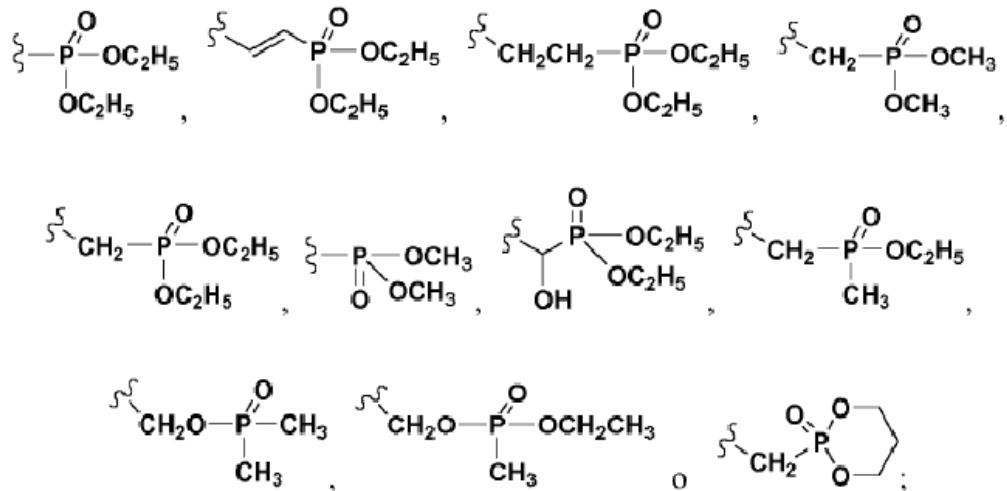


es



10

R4 es



R₅ y R₆ son hidrógeno;

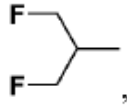
X es CH;

Y es O;

R₃ es H;

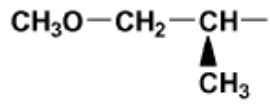
- 5 R₂ es alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, dihalo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃ o un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros; y todos los estereoisómeros de los mismos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según lo definido en la reivindicación 1, en el que: R₂ es

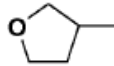


10

i-propilo,

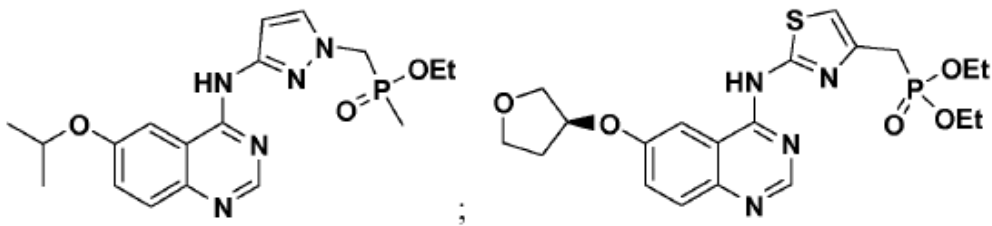
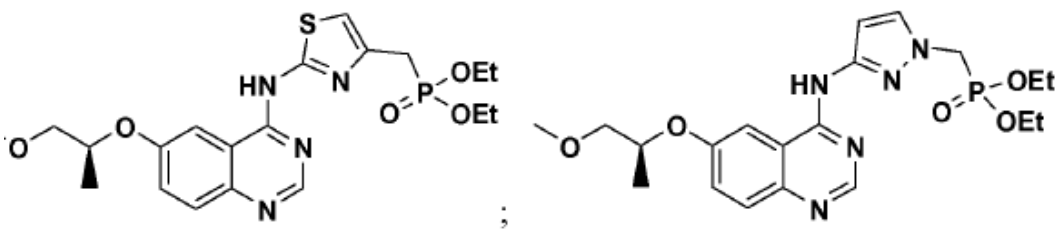
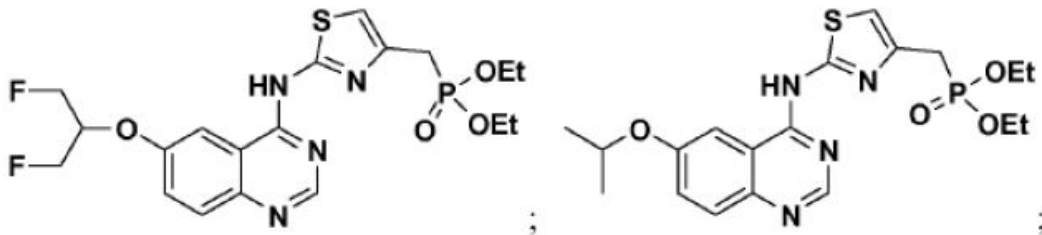


o

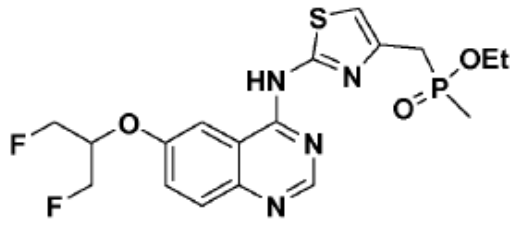


15

3. El compuesto según lo definido en la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 5. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, trastorno cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH o glaucoma.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en terapia.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, trastorno cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH o glaucoma.
- 25