



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 047**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 213/78 (2006.01)

C07D 213/80 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02743377 .0**

(86) Fecha de presentación : **24.06.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1406620**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

(54) Título: **Derivados de vinilfenilo como activadores de GLK.**

(30) Prioridad: **26.06.2001 SE 0102299**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es: **Hayter, Barry, Raymond;**
Currie, Gordon, Stuart;
Hargreaves, Rodney, Brian;
Caulkett, Peter, William, Rodney y
James, Roger

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de vinilfenilo como activadores de GLK.

5 La presente invención se refiere a compuestos que activan glucoquinasa (GLK), conduciendo a una disminución del umbral de glucosa para la secreción de insulina. Además, se predice que los compuestos reducen la glucemia aumentando la captación hepática de glucosa. Tales compuestos pueden tener utilidad en el tratamiento de diabetes tipo 2 y de la obesidad. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y al uso de tal compuesto en las patologías descritas anteriormente.

10 En las células β -pancreáticas y en las células parenquimatosas hepáticas, el transportador principal de glucosa a la membrana plasmática es GLUT2. En concentraciones fisiológicas de glucosa, la velocidad a la que GLUT2 transporta la glucosa a través de la membrana no es limitante de la velocidad con respecto a la velocidad global de captación de glucosa en estas células. La velocidad de captación de glucosa está limitada por la velocidad de fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato (G-6-P), que está catalizada por glucoquinasa (GLK) [1]. La GLK tiene una elevada K_m (6-10 mM) para la glucosa, y no está inhibida por concentraciones fisiológicas de G-6-P [1]. La expresión de GLK está limitada a unos pocos tejidos y tipos celulares, muy principalmente a las células β -pancreáticas y a células hepáticas (hepatocitos) [1]. En estas células, la actividad de GLK es un factor limitante de la velocidad para la utilización de glucosa, y por lo tanto regula el grado de secreción de insulina inducida por glucosa y el de la síntesis de glucógeno hepático. Estos procedimientos son críticos en el mantenimiento de toda la homeostasia glucémica, y ambos presentan disfunciones en la diabetes [2].

25 En un subtipo de diabetes, la diabetes de comienzo en la madurez de tipo 2 del joven (MODY-2), la diabetes está provocada por la pérdida de GLK de mutaciones de función [3,4]. La hiperglucemia en pacientes MODY-2 resulta de la utilización defectuosa de glucosa tanto en el páncreas como en el hígado [5]. La utilización defectuosa de glucosa en el páncreas de pacientes MODY-2 da como resultado un aumento del umbral para la secreción de insulina estimulada por glucosa. A la inversa, las mutaciones activantes raras de GLK reducen este umbral, dando como resultado hiperinsulinemia familiar [6, 7]. Además de la actividad reducida de GLK observada en MODY-2 diabéticos, la actividad de glucoquinasa hepática también disminuye en diabéticos de tipo 2 [8]. De forma importante, la sobreexpresión selectiva hepática o global de GLK evita o invierte el desarrollo del fenotipo diabético tanto en modelos dietéticos como genéticos de la enfermedad [9-12]. Además, el tratamiento agudo de los diabéticos de tipo 2 con fructosa mejora la tolerancia a la glucosa a través de la estimulación de la utilización de glucosa hepática [13]. Se cree que este efecto está mediado a través de un incremento, inducido por fructosa, de la actividad de GLK citosólica en el hepatocito, mediante el mecanismo descrito más abajo [13].

35 La actividad de GLK hepática se inhibe a través de la asociación con la proteína reguladora de GLK (GLKRP). El complejo GLK/GLKRP se estabiliza mediante fructosa-6-fosfato (F6P) que se une a la GLKRP, y se desestabiliza mediante desplazamiento de este fosfato de azúcar mediante fructosa-1-fosfato (F1P). El F1P se genera mediante fosforilación, mediada por fructoquinasa, de fructosa dietética. En consecuencia, la integridad del complejo de GLK/GLKRP y la actividad de GLK hepática están reguladas de una manera nutricionalmente dependiente a medida que se eleva F6P en un estado post-absortivo, mientras que F1P predomina en el estado post-prandial. En contraste con el hepatocito, la célula β -pancreática expresa GLK en presencia de GLKRP. Por lo tanto, la actividad de GLK de células β está regulada exclusivamente por la disponibilidad de su sustrato, la glucosa. Las pequeñas moléculas pueden activar GLK ya sea directamente o a través de la desestabilización del complejo de GLK/GLKRP. Se predice que la primera clase de compuestos estimula la utilización de glucosa tanto en el hígado como en el páncreas, mientras que la segunda actúa exclusivamente en el hígado. Sin embargo, se predice que los compuestos con cualquier perfil son terapéuticamente beneficiosos para tratar diabetes de tipo 2, ya que esta enfermedad se caracteriza por la utilización defectuosa de glucosa en ambos tejidos.

50 En los documentos WO 0058293 y WO 01/44216 (Roche), se describen una serie de compuestos de bencilcarbamoilo como activadores de glucoquinasa. El mecanismo mediante el cual tales compuestos activan GLK se evalúa midiendo el efecto directo de tales compuestos en un ensayo en el que la actividad de GLK está ligada a la producción de NADH, lo que a su vez se mide ópticamente - véase detalles del ensayo *in vitro* descrito en el Ejemplo A.

55 En los documentos WO 9622282/93/94/95 y WO 9749707/8 se describe un número de intermedios usados en la preparación de compuestos útiles como agentes de vasopresina que están relacionados con los descritos en la presente invención. Los compuestos relacionados también se describen en los documentos WO 9641795 y JP 8143565 (antagonismo de vasopresina), en JP 8301760 (prevención del daño de la piel) y en EP 619116 (osteopatía).

60 La publicación J. Org. Chem., 1977 (42), 3514-18 describe compuestos de piridil-vinil-fenilo útiles como intermedios en la síntesis de benzoquinolinas.

La publicación Bull Chem Soc Fr., 1968, (11), 4463-7 describe la síntesis de compuestos de benzo-hexahidro-2,3,4,4a,5,6-quinolina, usando compuestos de piridil-vinil-fenilo como intermedios.

65 La publicación Chem Ber., 1954, (87), 882-887, describe compuestos de piridil-vinil-fenilo como intermedios para obtener dihidrobenzoquinolinas.

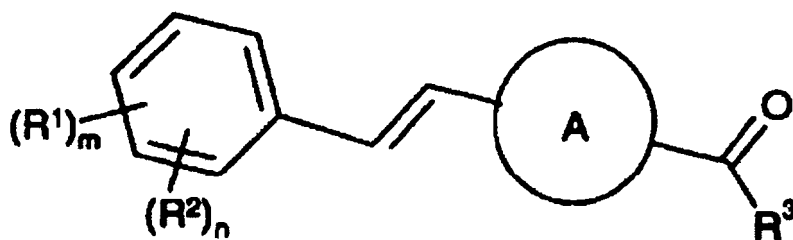
El documento WO 01/83465 describe activadores de GLK que contienen grupos fenilo sustituidos con alquinilo.

El documento WO 96/11902 describe compuestos aromáticos sustituidos útiles en el tratamiento del dolor.

Los compuestos estipulados también se encuentran en las siguientes referencias de patentes: WO99/26944, GB2216517, US4105785; WO99/20611; US5273986; US5399702; EP219436; US4634783; US 4009174; FR2088019; WO01/026652; JP06027025; WO99/54310; WO97/24355; WO99/00372; WO99/00359; y también en las siguientes referencias bibliográficas:

Tetrahedron, 1976, 32(7), 829-34; Tetrahedron Lett. 1981, 22(2), 161-2; Yakugaku Zasshi, 1968, 88(8), 977-83; Arzneim Forsch, 1972, 22(1), 133-7; J Med. Chem. 1992, 35(5), 804-7; J Heterocyclic Chem., 1986, 23(5), 1331-2; Boll Sedute Accad Gioenia Sci Nat Catanica, 1973, 11(9-10), 89-95; Minerva Med, 1972, 63(42), 2409-13; Collect Czech Chem. Commun, 1981, 46(11), 2724-8; Khim Farm ZH, 1988, 22(4), 428-31; Yakugaku Zasshi, 1968, 88(4), 398-404, 405-9 y 410-416; Chem. Pharm. Bull, 1982, 30(1), 140-51; Collect Czech Chem. Commun, 1989, 54(6), 1675-82; Heterocycles, 1979, 12(8), 1021-6; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1981, 12, 3087-91; Khim Farm ZH, 1988, 22(3), 294-302; Jpn J. Appl. Phys. Part 1, 1994, 33(2), 1074-8; Thin Solid Films, 1994, 244(1-2), 939-42; Chem Zvesti, 1982, 36(3), 411-17; Khim Geterotsikl Soedin, 1989, 1, 86-94; Farmaco Ed. Sci, 1985, 40(11), 875-84.

Se presenta como una característica de la invención el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, un éster hidrolizable *in vivo* o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o patología mediada a través de GLK:



Fórmula (I)

en la que

A es un anillo heterocíclico aromático monocíclico que contiene entre 5-6 átomos, de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede estar, excepto que se especifique de otro modo, enlazado a través de carbono o nitrógeno;

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y $n + m > 0$;

cada R¹ se selecciona independientemente de OH, $-(CH_2)_{1-4}OH$, $-CH_3-aF_a$, $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$, $-OCH_3-aF_a$, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, NO₂, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N-di-(alquilo C₁₋₄), CN, formilo, fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R² es el grupo



en la que cada X es un grupo enlazante seleccionado independientemente de:

-Z-, -O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁷)-Z-, -N(R⁷)SO₂-Z-, -SO₂N(R⁷)-Z-, $-(CH_2)_{1-4}-$, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R⁷)CO-Z-, -CON(R⁷)-Z-, -C(O)N(R⁷)S(O)₂-Z-, -S(O)₂N(R⁷)C(O)-Z-, -C(O)-Z- o un enlace directo;

cada Z es independientemente un enlace directo, alquenileno C₂₋₆ o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R⁷)_2-(CH_2)_q-$;

cada Y se selecciona independientemente de aril-Z¹-, heterociclil-Z¹-, cicloalquil C₃₋₇-Z¹-, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ o $-CH(OH)CH_3-aF_a$; en la que cada Y está opcionalmente sustituido de forma independiente con hasta 3 grupos R⁴;

ES 2 274 047 T3

cada R^4 se selecciona independientemente de halo, $-\text{CH}_3\text{-aF}_a$, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , OH o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ,

o $\text{R}^5\text{-X}^1$ -, en el que X^1 es independientemente como se define en X anteriormente, y R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{CH}_3\text{-aF}_a$, fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C_{3-7} ; y R^5 está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-6} , $-\text{CH}_3\text{-aF}_a$, CN, NO_2 , NH_2 , COOH , o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ,

en la que cada anillo fenilo, naftilo o heterociclilo en R^5 está opcionalmente sustituido con halo, $\text{CH}_3\text{-aF}_a$, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , COOH , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} o OH;

cada Z^1 es independientemente un enlace directo, alquilenilo C_{2-6} o un grupo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}(\text{R}^6)_2\text{-(CH}_2)_q$;

R^3 se selecciona de OH, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} o NHR^6 ;

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$;

R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-\text{alquil C}_{2-4}\text{-O}$ -alquilo C_{1-4} ;

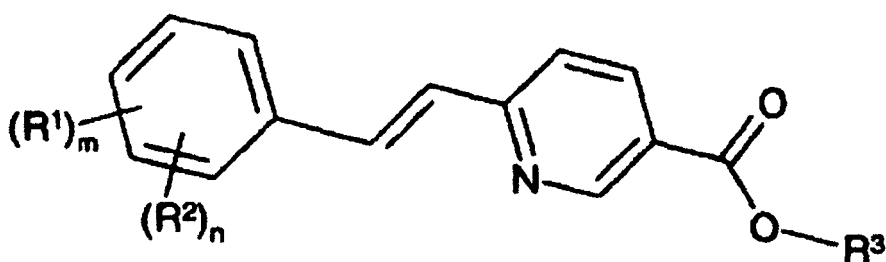
cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

p es un número entero entre 0 y 2;

q es un número entero entre 0 y 2;

y $p + q < 4$.

Según una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal, un éster hidrolizable *in vivo* o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o patología mediada a través de GLK:



Fórmula (Ia)

en la que

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y $n + m > 0$;

cada R^1 se selecciona independientemente de OH, $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$, $\text{CH}_3\text{-aF}_a$, $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3\text{-aF}_a$, $\text{OCH}_3\text{-aF}_a$, halo, alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , NO_2 , NH_2 , CN, fenilo o un heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

cada R^2 es el grupo Y-X -

en el que cada X es un grupo enlazante seleccionado independientemente de $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{SO}(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{NHSO}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{0-2}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_{0-2}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$;

cada Y se selecciona independientemente de fenilo $(\text{CH}_2)_{0-2}$, naftilo $(\text{CH}_2)_{0-2}$, heterociclilo $(\text{CH}_2)_{0-2}$, cicloalquilo C_{3-7} , $(\text{CH}_2)_{0-2}$, alquilo C_{1-6} , O -alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3\text{-aF}_a$; en la que cada Y está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más grupos R^4 ;

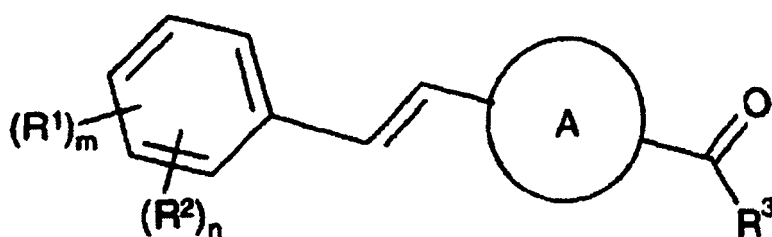
cada R^4 se selecciona independientemente de halo, $\text{CH}_3\text{-aF}_a$, $\text{OCH}_3\text{-aF}_a$, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , COOH , $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , CO-fenilo, CONH_2 , CONH -fenilo, SO_2NH_2 , SO_2 -alquilo C_{1-6} , OH, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^5 , en los que R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} .

cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o NHR^6 ;

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , SO_2 -alquilo C_{1-6} , $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$.

Según una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o una sal, un solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo;



Fórmula (Ib)

en la que

A es un anillo heterocíclico aromático monocíclico que contiene entre 5-6 átomos, de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede estar, excepto que se especifique de otro modo, enlazado a través de carbono o nitrógeno;

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y $n + m > 0$;

cada R^1 se selecciona independientemente de OH, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$, $-\text{CH}_3\text{-aF}_a$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3\text{-aF}_a$, $-\text{OCH}_3\text{-aF}_a$, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{N}$ -di-(alquilo C_{1-4}), CN, formilo, fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

cada R^2 es el grupo Y-X-

en el que cada X es un grupo enlazante seleccionado independientemente de:

$-\text{Z}-$, $-\text{O}-\text{Z}-$, $-\text{O}-\text{Z}-\text{O}-\text{Z}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Z}-$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{Z}-$, $-\text{S}-\text{Z}-$, $-\text{SO}-\text{Z}-$, $-\text{SO}_2-\text{Z}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{Z}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2-\text{Z}-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)-\text{Z}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}-$, $-\text{C}=\text{C}-\text{Z}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}-\text{Z}-$, $-\text{CON}(\text{R}^7)-\text{Z}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2-\text{Z}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{Z}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{Z}-$ o un enlace directo;

cada Z es, independientemente, un enlace directo, alquilenilo C_{2-6} o un grupo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}(\text{R}^7)_2\text{-(CH}_2)_q-$;

cada Y se selecciona independientemente de aril- Z^1- , heterocicli- Z^1- , cicloalquilo $\text{C}_{3-7}-\text{Z}^1-$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_3\text{-aF}_a$ o $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3\text{-aF}_a$; en el que

cada Y está opcionalmente sustituido de forma independiente con hasta 3 grupos R^4 ;

cada R^4 se selecciona independientemente de halo, $-\text{CH}_3\text{-aF}_a$, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , OH o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ,

o $\text{R}^5\text{-X}^1-$, en el que X^1 es, independientemente, como se define en X anteriormente, y R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{CH}_3\text{-aF}_a$, fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C_{3-7} ; y R^5 está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-6} , $-\text{CH}_3\text{-aF}_a$, CN, NO_2 , NH_2 , COOH , o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , en los que cada anillo fenilo, naftilo o heterociclilo en R^5 está opcionalmente sustituido con halo, $\text{CH}_3\text{-aF}_a$, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , COOH , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} o OH;

ES 2 274 047 T3

cada Z^1 es, independientemente, un enlace directo, alquenileno C_{2-6} o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$;

R^3 se selecciona de OH, -O-alquilo C_{1-6} o NHR^6 ;

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{0-3}OH$;

R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o -alquil C_{2-4} -O-alquilo C_{1-4} ;

cada a es, independientemente, 1, 2 ó 3;

p es un número entero entre 0 y 2;

q es un número entero entre 0 y 2;

y $p + q < 4$.

con la condición de que:

- (i) cuando m es 1 ó 2 y n es 0, R^3 es OH o -O-alquilo C_{1-6} , entonces R^1 es distinto de OH, CN, halo, metilo, amino o nitro;
- (ii) cuando $m = 0$, $n = 1$, X es -O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(CH₃)-, -N(CH₃)-CH₂- o -C(O)-NH-, R^3 es OH o -O-alquilo C_{1-6} , entonces Y no puede ser alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con alquilo C_{1-6} ;
- (iii) cuando m es 0 o m es 1 y R^1 es NO₂, R^3 es OH o -O-alquilo C_{1-6} , entonces, cuando n es 2, $(R^2)_n$ no puede ser di-alquil C_{1-6} -O- o alquil C_{1-6} -O-alquénil C_{1-6} -O-, y, cuando n es 3, $(R^2)_n$ no puede ser tri-alquil C_{1-6} -O-;
- (iv) cuando A es piridilo, m es 0 o m es 1 y R^1 es halo, n es 1 y R^2 es fenilo, fenil-CH₂-O- o piridil-NH-, entonces R^3 no puede ser OH o -O-alquilo C_{1-6} ; y
- (v) cuando A es piridilo, R^3 es OH, m es 0, n es 2 y uno de los grupos R^2 es fenil-CH₂-O-, entonces el otro grupo R^2 debe de ser distinto de CH₃-S- o CH₃-SO₂-;
- (vi) cuando A es pirazinilo, $m = 0$, $n = 1$, R^2 está en la posición 2 y es fenil-CH₂-O-, entonces R^3 no puede ser OH o NH₂;
- (vii) cuando A es 2-pirid-4-ona, $m = 1$ y R^1 es NO₂, $n = 1$, R^2 está en la posición 2 y es fenil-CH₂-O-, entonces R^3 no puede ser OH; y
- (viii) cuando $A-CO-R^3$ es 4-carboxitiazolilo, $m=n=1$ y $R^1 =$ metoxi, entonces R^2 no es -O-CH₂-CH=CH₂.

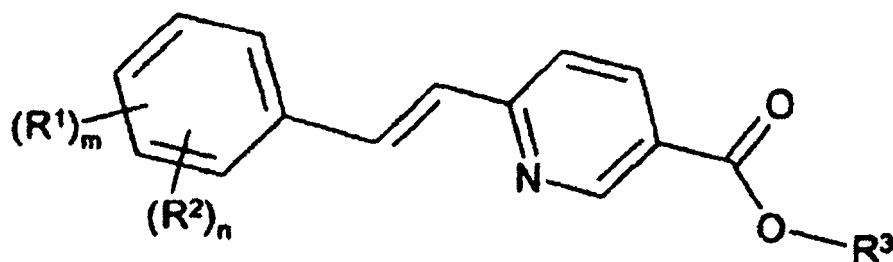
Según una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o una sal, o un solvato del mismo,

en la que A es piridilo

con la condición de que:

- (i) cuando m es 1 ó 2 y n es 0, entonces R^1 es distinto de halo, metilo, amino o nitro;
- (ii) cuando $m = 0$, $n = 1$, X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(CH₃)-, o -N(CH₃)-CH₂-, R^3 es OH o -O-alquilo C_{1-6} , entonces Y no puede ser metilo;
- (iii) cuando R^3 es OH, m es 0, n es 2 y uno de los grupos R^2 es fenil-CH₂-O-, entonces el otro grupo R^2 debe de ser distinto de CH₃-S- o CH₃-SO₂-; y
- (iv) cuando m es 0 o m es 1, y R^1 es halo, n es 1 y R^2 es fenilo, fenil-CH₂-O- o piridil-NH-, entonces R^3 no puede ser OH o -O-alquilo C_{1-6} .

Según una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal, un solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo;



Fórmula (Ic)

en la que

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y $n + m > 0$;

cada R^1 se selecciona independientemente de OH, $(CH_2)_{1-4}OH$, $CH_{3-a}F_a$, $(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$, $OCH_{3-a}F_a$, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , NO_2 , NH_2 , CN, fenilo o un heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

cada R^2 es el grupo Y-X-

en el que cada X es un grupo enlazante seleccionado independientemente de

$-O(CH_2)_{0-3}-$, $-(CH_2)_{0-3}O-$, $-C(O)O(CH_2)_{0-3}-$, $-S(CH_2)_{0-3}-$, $-SO(CH_2)_{0-3}-$, $-SO_2(CH_2)_{0-3}-$, $-NHSO_2$, $-SO_2NH-$, $-(CH_2)_{1-4}-$, $-CH=CH(CH_2)_{0-2}-$, $-C=C(CH_2)_{0-2}-$, $-NHCO-$, $-CONH-$;

cada Y se selecciona independientemente de fenilo $(CH_2)_{0-2}$, naftilo $(CH_2)_{0-2}$, heterociclilo $(CH_2)_{0-2}$, cicloalquil $C_{3-7}-(CH_2)_{0-2}$, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o $CH(OH)CH_{3-a}F_a$;

en el que cada Y está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más grupos R^4 ;

cada R^4 se selecciona independientemente de halo, $CH_{3-a}F_a$, $OCH_{3-a}F_a$, CN, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , $COOH$, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $O(CH_2)_{0-3}COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , CO-fenilo, $CONH_2$, $CONH$ -fenilo, SO_2NH_2 , SO_2 -alquilo C_{1-6} , OH, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^5 , en los que R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} .

cada a es, independientemente, 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o NHR^6 ;

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , SO_2 -alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-3}OH$;

con la condición de que:

(i) cuando R^3 es H, m es 0, n es 2 y uno de los grupos R^2 es fenil- CH_2 -O-, entonces el otro grupo R^2 debe de ser distinto de CH_3-S- o CH_3-SO_2- ; y

(ii) cuando R^3 es H, m es 1, n es 1 y R^2 es fenil- CH_2 -O-, entonces R^1 debe de ser distinto de halo.

Los compuestos de la invención pueden formar sales que están dentro del ámbito de la invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, aunque pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en el aislamiento o purificación de los compuestos.

El término "arilo" se refiere a fenilo, naftilo o a un anillo carbocíclico bicíclico, parcialmente saturado, que contiene entre 8 y 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 8 y 10 átomos de carbono. Ejemplos de un anillo carbocíclico bicíclico, parcialmente saturado, incluyen: 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, 1,2,4a,5,8,8a-hexahidronaftilo o 1,3a-dihidropentaleno.

El término “*halo*” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo; preferentemente cloro, bromo y fluoro; más preferentemente, fluoro.

La expresión “-CH_{3-a}F_a”, en la que a es un número entero entre 1 y 3, se refiere a un grupo metilo en el que 1, 2 o los 3 hidrógenos están sustituidos por un átomo de flúor. Los ejemplos incluyen: trifluorometilo, difluorometilo y fluorometileno. Se usa una notación análoga con referencia al grupo -(CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a, y los ejemplos incluyen: 2,2-difluoroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

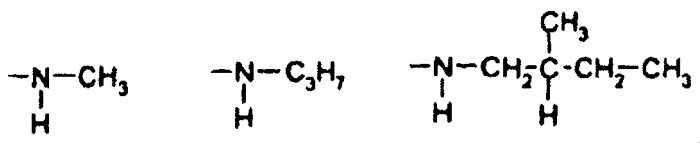
En esta memoria descriptiva, el término “*alquilo*” incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Por ejemplo, “*alquilo* C₁₋₄” incluye propilo, isopropilo y *terc*-butilo.

El término “*heteroarilo*” se refiere a un anillo heterocíclico aromático monocíclico que contiene entre 5-6 átomos, de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede estar, excepto que se especifique de otro modo, enlazado a través de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de “*heteroarilo*” incluyen 1,2,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo. Preferentemente, “*heteroarilo*” se selecciona de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furanilo o tiazolilo.

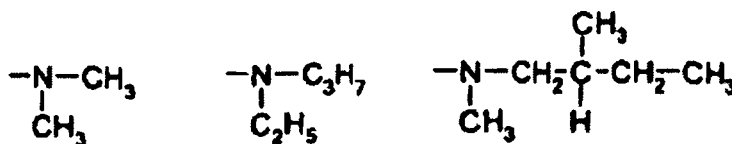
El término “*heterociclilo*” es un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede estar, excepto que se especifique de otro modo, enlazado a través de carbono o nitrógeno, en el que un grupo -CH₂- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-, y los átomos de azufre en un anillo heterocíclico se pueden oxidar a grupos S(O) o S(O)₂. Preferentemente, un “*heterociclilo*” es un anillo mono- o bicíclico (preferiblemente monocíclico), saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos, de los cuales 1 hasta 3 átomos son nitrógeno, azufre o oxígeno, que pueden estar, excepto que se especifique de otro modo, enlazados a través de carbono o nitrógeno, en el que un grupo -CH₂- se puede sustituir opcionalmente por un -C(O)-, y los átomos de azufre en un anillo heterocíclico se pueden oxidar a grupos S(O) o S(O)₂. Los ejemplos y los valores adecuados del término “*heterociclilo*” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidrouracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, furanilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, isoxazolilo, tetrahidropirranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisoindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetrahidropirranilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, 4-piridonilo, quinolilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, 2-oxo-pirrolidinilo y 1-isoquinolonilo. Ejemplos preferidos de “*heterociclilo*”, cuando se refieren a un sistema anular bicíclico 5/6 y 6/6, incluyen benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, piridoimidazolilo, pirimidoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinnolinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, cromanilo y naftiridinilo. Preferentemente, el término “*heterociclilo*” se refiere a anillos heterocíclicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros, tales como oxazolilo, isoxazolilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, morfolino, furanilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, tiomorfolino, tetrahidropirranilo, homopiperazinilo, tienilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, indolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo y piridilo.

El término “*cicloalquilo*” se refiere a un anillo carbocíclico saturado, que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 3 y 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₇ incluyen cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo o ciclopropilo. Preferentemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metil-propilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y 2-etil-butilo; ejemplos de alqueno C₂₋₆ incluyen: etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, o 2-metil-2-butenilo; ejemplos de alquinilo C₂₋₆ incluyen: etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, o 2-metil-2-butinilo; ejemplos de -O-alquilo C₁₋₆ incluyen metoxi, etoxi, propoxi y *terc*-butoxi; ejemplos de -C(O)O-alquilo C₁₋₆ incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y *terc*-butiloxycarbonilo; ejemplos de -NH-alquilo C₁₋₄ incluyen:



y ejemplos de -N-di-(alquilo C₁₋₄):

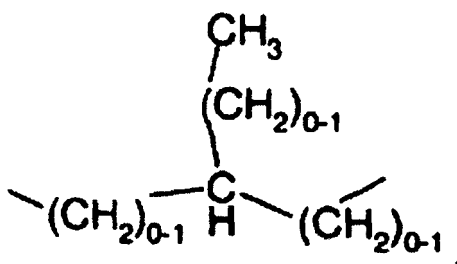


Para evitar dudas, en la definición de grupo enlazante "X", el lado derecho del grupo está unido a un anillo fenílico, y el lado izquierdo está enlazado a "Y".

La invención incluye los isómeros E y Z de los compuestos de la invención definidos anteriormente, pero los compuestos preferidos son los isómeros E. Se entenderá que, en tanto que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de tales formas ópticamente activas o racémicas que posea la propiedad de estimular la GLK directamente o inhibiendo la interacción de GLK/GLKRP. La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas estándares de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica.

Los compuestos preferidos de Fórmula (I) a (Ic) anteriores, o de Fórmula (II) a (IIf) más abajo, son aquellos en los que se aplica una cualquiera o más de las siguientes:

- (1) m es 0 ó 1;
n es 1 ó 2; preferentemente n es 2;
lo más preferible, m es 0 y n es 2.
- (2) el (los) grupo(s) R^1 y/o R^2 están enlazados en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5; cuando $n + m$ es 2, los grupos están preferentemente en las posiciones 2 y 5, o 3 y 5, lo más preferible en las posiciones 2 y 5.
- (3) cada R^1 se selecciona independientemente de OH, $CH_{3-a}F_a$ (preferentemente CF_3), $OCH_{3-a}F_a$ (preferentemente OCF_3), halo, alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo), NO_2 o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; preferentemente R^1 se selecciona de $CH_{3-a}F_a$ (preferentemente CF_3), $OCH_{3-a}F_a$ (preferentemente OCF_3) o halo;
- (4) cada R^2 es el grupo Y-X-
en el que cada X se selecciona independientemente de: -O-Z-, -C(O)O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R^6)SO₂, Z-O₂NH-Z-, -(CH₂)₁₋₄-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R^6)CO-Z-, -CON(R^6)-Z- o un enlace directo;
preferentemente, X se selecciona independientemente de: -O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R^6)SO₂, Z-SO₂NH-Z-(CH₂)₁₋₄- o un enlace directo;
más preferentemente, X se selecciona independientemente de: -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -(CH₂)₁₋₄- o un enlace directo;
cada Z se selecciona independientemente de:
un enlace directo o -(CH₂)₁₋₂-, o un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^6)₂-(CH₂)_q-, en la que un grupo R^6 es hidrógeno y el otro grupo R^6 es alquilo C_{1-4} ; preferentemente, un enlace directo, -(CH₂)₀₋₂- o

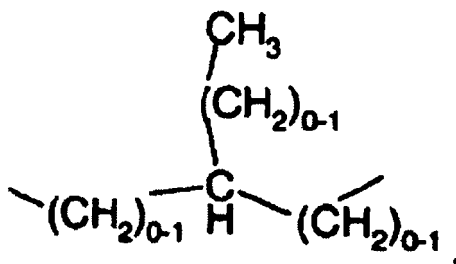


más preferentemente, un enlace directo o -CH₂-.

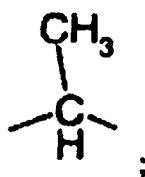
cada Z^1 se selecciona independientemente de:

un enlace directo, alquilenilo C_{2-6} o un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^6)₂-(CH₂)_q-,

en la que un grupo R^6 es hidrógeno y el otro grupo R^6 es alquilo C_{1-4} ; preferentemente, un enlace directo, -(CH₂)₀₋₂-, alquilenilo C_{2-4} o



más preferentemente, un enlace directo, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-$, 2-propenileno o



lo más preferible $-(\text{CH}_2)_{0-3}-$, 2-propenileno o un enlace directo.

Y cada Y se selecciona independientemente de:

aril- Z^1 -, heterociclicil- Z^1 -, cicloalquilo C_{3-7} - Z^1 -, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$; preferentemente, cada Y se selecciona independientemente de:

fenil- Z^1 -, heterociclicil- Z^1 -, cicloalquilo C_{3-7} - Z^1 -, alquilo C_{1-6} (preferentemente una cadena de alquilo C_{2-6} ramificada, tal como isopropilo o isobutilo), alquenilo C_{2-6} o $-\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$;

lo más preferible, Y se selecciona independientemente de:

fenil- Z^1 -, morfolinil- Z^1 -, piridil- Z^1 -, pirrolidino- Z^1 -, isoxazolil- Z^1 -, diazolil- Z^1 -, furanil- Z^1 -, tienil- Z^1 -, tiazolil- Z^1 -, ciclopropil- Z^1 - o ciclohexil- Z^1 -;

en la que cada Y está opcionalmente sustituido de forma independiente con R^4 .

- (5) cada R^2 es el grupo Y-X -, Z en la definición de X es un enlace directo, y Z^1 en la definición de Y es un grupo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_p\text{---C}(\text{R}^6)_2\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$. Lo más preferible, R^2 se selecciona independientemente de: metoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, etoxi, isopropoxi, pentiloxi, fenoxi, benciloxi, fenilpropoxi, fenilaliloxi, feniltio, diazolimmetoxi, diazolimetoxi, furanilmetoxi, isoxazolilmetoxi, morfolino, piridilmetoxi, pirrolidiniletoxi, tiazolilo, tiazolimmetoxi, tiazolimetoxi, tienilmetoxi, ciclopropilmetoxi o ciclohexilmetoxi, en los que cada de uno de estos grupos R^2 está opcionalmente sustituido con R^4 .

- (6) cada R^4 se selecciona independientemente de:

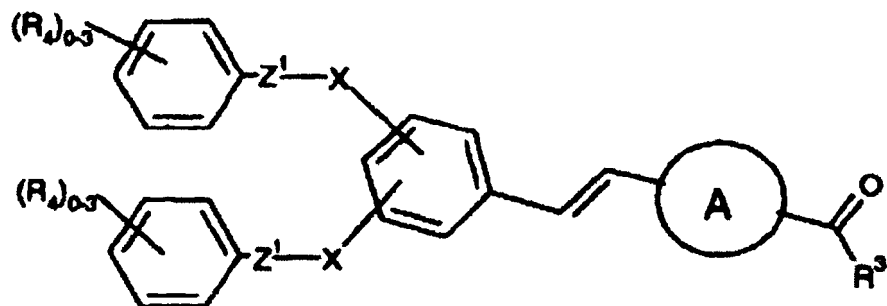
halo, $-\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$, $-\text{OCH}_{3-a}\text{F}_a$, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{fenilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-fenilo}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo } \text{C}_{1-6}$, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o $-\text{C}(\text{O})\text{O-alquilo } \text{C}_{1-6}$;

Lo más preferible, R^4 se selecciona independientemente de cloro, bromo, fluoro, metilo, *tert*-butilo, isopropilo, metoxi, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, vinilo, CN, OH, trifluorometilo, $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, NO_2 , metilsulfonilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-fenilo}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ o benciloxi,

- (7) R^3 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; preferentemente, R^3 se selecciona de hidrógeno o metilo; lo más preferible, R^3 es hidrógeno.

Según una característica adicional de la invención, se proporcionan los siguientes grupos preferidos de compuestos de la invención:

(I) un compuesto de la Fórmula (II)

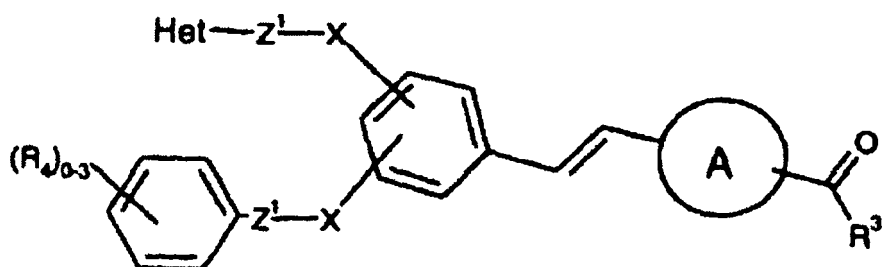


Fórmula (II)

en la que:

A, X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de la Fórmula (I);
o una sal o solvato del mismo.

(II) un compuesto de la Fórmula (IIa)

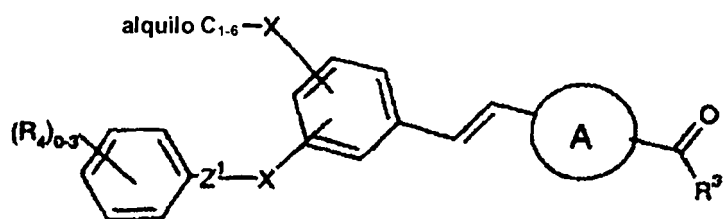


Fórmula (IIa)

en la que:

Het es un heterociclilo monocíclico, opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R⁴
y, A, X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en el compuesto de la Fórmula (I);
o una sal o solvato del mismo.

(III) un compuesto de la Fórmula (IIb)



Fórmula (IIb)

en la que:

el grupo alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R⁴; preferente-
mente, está no sustituido;

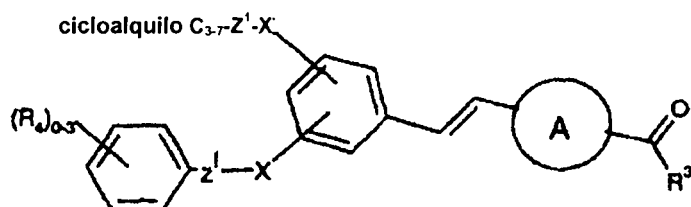
el grupo alquilo C₁₋₆ tiene opcionalmente un doble enlace; preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₆ no tiene
un doble enlace; y

A, X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en el compuesto de la Fórmula (I); con la condición de que:

cuando A es piridilo, R³ es OH, fenil-Z¹-X- es fenil-CH₂-O-, en el que el anillo fenilo no está sustituido, entonces alquilo C₁₋₆-X- debe de ser distinto de CH₃-S- o CH₃-SO₂-;

o una sal o solvato del mismo.

(IV) un compuesto de la Fórmula (IIc)



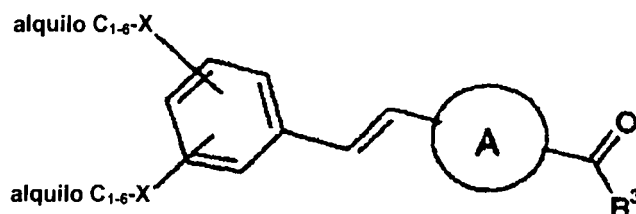
Fórmula (IIc)

en la que:

el grupo cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R⁴, y A, X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en el compuesto de la Fórmula (I);

o una sal o solvato del mismo.

(V) un compuesto de la Fórmula (IIId)



Fórmula (IIId)

en la que:

los grupos alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos de forma independiente con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R⁴; preferentemente, uno de los grupos alquilo C₁₋₆ no está sustituido,

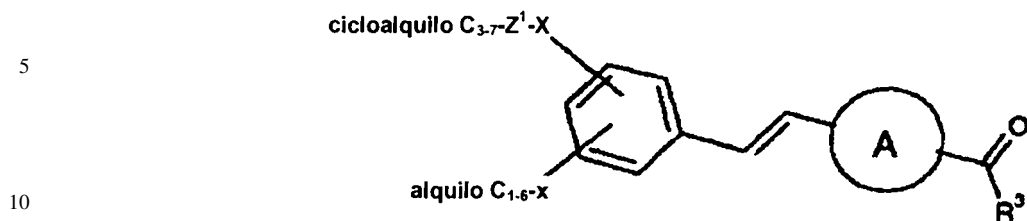
los grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente contienen de forma independiente un doble enlace; preferentemente, sólo uno de los grupos alquilo C₁₋₆ tiene un doble enlace; preferentemente, ninguno de los grupos alquilo C₁₋₆ contiene ningún doble enlace; y

A, X, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en el compuesto de la Fórmula (I);

con la condición de que A sea distinto de piridilo, furanilo o tiazolilo;

o una sal o solvato del mismo.

(VI) un compuesto de la Fórmula (IIe)



Fórmula (IIe)

15 en la que:

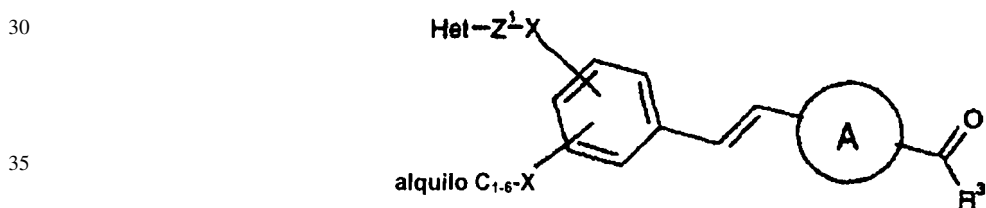
los grupos cicloalquilo C₃₋₇ y alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R⁴; preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido;

20 el grupo alquilo C₁₋₆ contiene opcionalmente un doble enlace; preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₆ no contiene ningún doble enlace; y

A, X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en el compuesto de la Fórmula (I);

25 o una sal o solvato del mismo.

(VII) un compuesto de la Fórmula (IIf)



Fórmula (IIf)

40 en la que:

Het es un heterociclilo monocíclico,

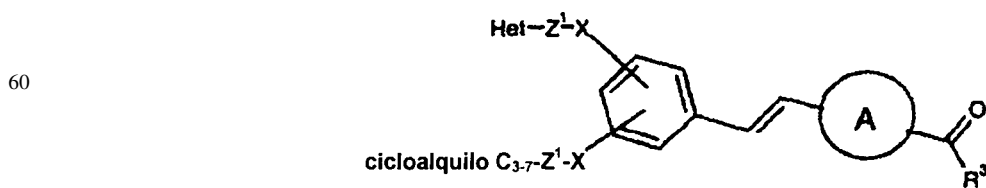
45 los grupos Het y alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos de forma independiente con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R⁴; preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido;

50 el grupo alquilo C₁₋₆ contiene opcionalmente un doble enlace; preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₆ no contiene ningún doble enlace; y

A, X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de la Fórmula (I);

o una sal o solvato del mismo.

55 (VIII) un compuesto de la Fórmula (IIg)



Fórmula (IIg)

en la que:

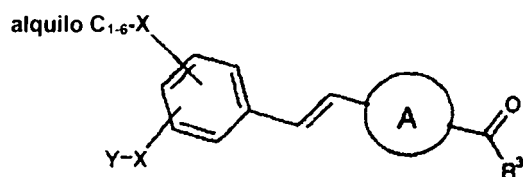
Het es un heterociclilo monocíclico,

los grupos Het y cicloalquilo C_{3-7} están opcionalmente sustituidos de forma independiente con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R^4 , y

A, X, Z^1 , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente en un compuesto de la Fórmula (I);

o una sal o solvato del mismo.

(IX) un compuesto de la Fórmula (IIh)



Fórmula (IIh)

en la que:

Y es aril- Z^1 -, en el que arilo es, preferentemente, un anillo carbocíclico bicíclico, parcialmente saturado;

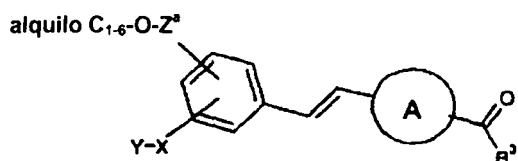
Y y el grupo alquilo C_{1-6} están opcionalmente sustituidos de forma independiente con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R^4 ; preferentemente, el grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido,

el grupo alquilo C_{1-6} contiene opcionalmente un doble enlace; preferentemente, el grupo alquilo C_{1-6} no contiene ningún doble enlace; y

A, X, Z^1 , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente en un compuesto de la Fórmula (I);

o una sal o solvato del mismo.

(X) un compuesto de la Fórmula (IIj)



Fórmula (IIj)

en la que:

X se selecciona de $-SO_2N(R^6)-Z^-$ o $-N(R^6)SO_2-Z^-$; preferentemente, X es $-SO_2N(R^6)-Z^-$;

Z es como se describe anteriormente; preferentemente, Z es propileno, etileno o metileno; más preferentemente, Z es metileno;

Z^a se selecciona de un enlace directo o de un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$; preferentemente, Z^a se selecciona de alquilenos C_{1-2} o de un enlace directo; preferentemente, Z^a es un enlace directo;

R^6 se selecciona de: alquilo C_{1-4} o hidrógeno, preferentemente, metilo o hidrógeno;

Y se selecciona de aril- Z^1 - o heterociclil- Z^1 -;

Y y el grupo alquilo C_{1-6} están opcionalmente sustituidos de forma independiente con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R^4 ;

el grupo alquilo C_{1-6} contiene opcionalmente un doble enlace; preferentemente, el grupo alquilo C_{1-6} no contiene ningún doble enlace, y

A, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de la Fórmula (I);

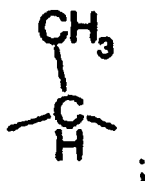
o una sal o solvato del mismo.

Un grupo adicional preferido de compuestos de la invención, en cualquiera de los grupos (I)-(IX) anteriores, es aquel en el que:

X se selecciona independientemente de: -O-Z-, SO₂N(R⁶)-Z- o -N(R⁶)-Z-;

Z es un enlace directo o -CH₂-;

Z¹ se selecciona de un enlace directo, -CH₂- -(CH₂)₂- o



y

R³ es como se define anteriormente en un compuesto de la Fórmula (I);

o una sal o solvato del mismo.

En una realización adicional de la invención, se proporciona un compuesto como se define en cualquiera de los grupos (I) a (X) anteriores, en los que:

A se selecciona de: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furanilo o tiazolilo; preferiblemente, A está enlazado al grupo estirilo en la posición 2 de A.

En una realización adicional de la invención, se proporciona un compuesto como se define en cualquiera de los grupos (I) a (X) anteriores, en los que los dos grupos Y-X- están enlazados al anillo fenílico en una orientación 2,5 con relación al grupo estirilo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un éster hidrolizable *in vivo*.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención, que contiene un grupo carboxi o hidroxilo, es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del ser humano o animal para producir el ácido o alcohol progenitor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres alcoximetílicos de C_{1 a 6}, por ejemplo metoximetilo, ésteres alcanilo(C_{1 a 6})oximetílicos, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi (C_{3 a 8})carboniloxialquílicos (C_{1 a 6}), por ejemplo 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo, y ésteres alcoxi(C₁₋₆)carboniloxietílicos.

Un éster hidrolizable *in vivo* adecuados de un compuesto de la invención, que contiene un grupo hidroxilo, incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el o los grupos hidroxilo progenitores. Los ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo, y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcocarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácidos con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un derivado de benzoxazinona de la invención que es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Una característica adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) a (Ic) o (II) a (IIj), como se define anteriormente, o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 274 047 T3

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) o (Ic), o (II) a (IIj), como se define anteriormente, para uso como un medicamento;

con la condición de que

- (i) cuando A es piridilo o tiazolilo, m es 1 ó 2 y n es 0, R³ es OH o -O-alquilo C₁₋₆, entonces R¹ es distinto de halo, amino o nitro;
- (ii) cuando A es piridilo, n = 0, n = 1, n es -N(CH₃)- o -N(CH₃)-CH₂-, R³ es OH, entonces Y no puede ser metilo;
- (iii) cuando A es tiazolilo, n es 0, R³ es OH, entonces cuando n es 2, (R²)_n no puede ser di-alquil C₁₋₆-O- o alquil C₁₋₆-O-alqueno C₁₋₆-O-, y, cuando n es 3, (R²)_n no puede ser tri-alquil C₁₋₆-O-;
- (iv) cuando A es piridilo, m es 0 o m es 1 y R¹ es halo, n es 1 y R² es fenil-CH₂-O-, entonces R³ no puede ser OH; y
- (v) cuando A es piridilo, R³ es OH, m es 0, n es 2 y uno de los grupos R² es fenil-CH₂-O-, entonces el otro grupo R² debe de ser distinto de CH₃-S- o CH₃-SO₂-.
- (vi) cuando A es 4-carboxitiazolilo, m=n=1 y R¹ = metoxi, entonces R² no es -O-CH₂-, -CH=CH₂.

Adicionalmente, según la invención, se proporcionan compuesto de Fórmula (Ib) o (Ic), o (II) a (IIj), para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada a través de GLK, en particular diabetes tipo 2.

El compuesto se formula adecuadamente como una composición farmacéutica para uso de esta manera.

La enfermedad específica que se puede tratar mediante el compuesto o composición de la invención incluye: reducción de la glucemia en diabetes melitus tipo 2, sin riesgo serio de hipoglucemia (y potencial para tratar tipo 1), dislipidemia, obesidad, resistencia a insulina, síndrome X metabólico, tolerancia alterada a la glucosa.

La enfermedad específica que se puede tratar mediante el compuesto o composición de la invención incluye: reducción de la glucemia en diabetes melitus tipo 2 (y potencial para tratar tipo 1), dislipidemia, obesidad, resistencia a insulina, síndrome X metabólico, tolerancia alterada a la glucosa, poliquistosis ovárica.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, tabletas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o como un aerosol líquido), para la administración mediante insuflamiento (por ejemplo como un polvo finamente dividido), o para la administración parenteral (por ejemplo como una disolución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, o como un supositorio para la dosificación rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales que usan excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

Los excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar recubiertas o no recubiertas, ya sea para modificar su desintegración y la absorción subsiguiente del ingrediente activo en el tubo digestivo, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, usando en cualquiera de los casos agentes de revestimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o con un aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en forma de polvo fino, junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alqueno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoacetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos

con un hexitol, tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos con anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de propilo), antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes, y/o agentes

5 edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura

10 o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y los agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos o gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante adición de agua, generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales

15 tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural, tales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como haba de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos con anhídridos de

25 hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerina, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, un conservante, un aromatizante y/o un colorante.

30

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa estéril inyectable, la cual se puede formular según procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo una disolución en 1,3-butanodiol.

35

Las composiciones para la administración mediante inhalación pueden estar en forma de un aerosol a presión convencional, montado para administrar el ingrediente activo ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como gotitas líquidas. Se pueden usar propelentes convencionales de aerosoles, tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos, y el dispositivo de aerosol se monta convenientemente para administrar una cantidad medida de ingrediente activo.

40

Para una información adicional sobre la formulación, refiérase el lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

45

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente dependiendo del hospedante tratado y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de ingrediente activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar de alrededor de 5 hasta alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación generalmente contendrán alrededor de 1 mg hasta alrededor de 500 mg de un ingrediente activo. Para una información adicional sobre vías de administración y regímenes de dosificación, refiérase el lector al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

50

La cantidad de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos, de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), naturalmente variará según la naturaleza y gravedad de las afecciones, de la edad y del sexo del animal o del paciente, y de la vía de administración, según principios bien conocidos de medicina.

60

Al usar un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de forma que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, dada, si se requiere, en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una ruta parenteral. De este modo, por ejemplo, para la administración intravenosa, generalmente se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. De forma similar, para la administración mediante inhalación, se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. Sin embargo, se prefiere la administración oral.

65

La elevación de la actividad de GLK descrita aquí se puede aplicar como una única terapia, o puede implicar, además del objeto de la presente invención, una o más sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto se puede lograr mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en un único comprimido, o en comprimidos separados. Por ejemplo, en el

tratamiento de diabetes mellitus, la quimioterapia puede incluir las siguientes categorías principales de tratamiento:

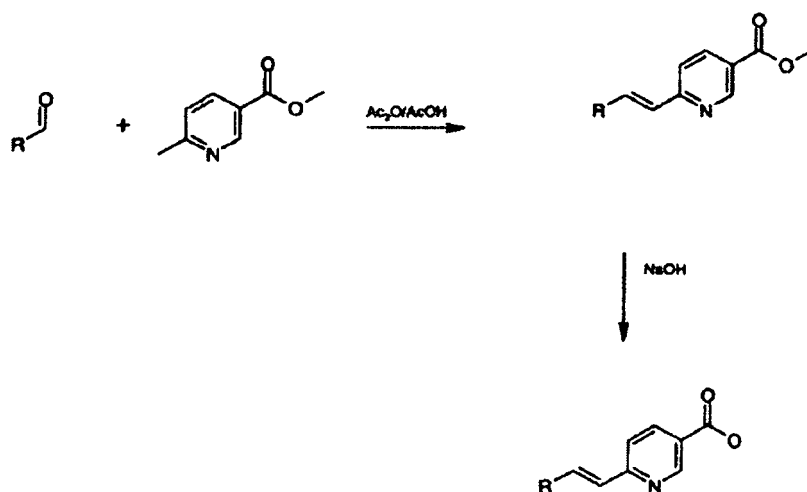
- 1) insulina y análogos de insulina;
- 2) secretagogos de insulina, incluyendo sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, glipizida), y reguladores de la glucosa prandial (por ejemplo, repaglinida, nateglinida);
- 3) agentes de sensibilización a la insulina, incluyendo agonistas de PPAR γ (por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona);
- 4) agentes que suprimen la producción de glucosa hepática (por ejemplo, metformina);
- 5) agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa a partir del intestino (por ejemplo, acarbosa);
- 6) agentes diseñados para tratar las complicaciones de hiperglucemia prolongada;
- 7) agentes contra la obesidad (por ejemplo, sibutramina u orlistat);
- 8) agentes antidislipídicos, tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas, por ejemplo pravastatina); agonistas de PPAR α (fibratos, por ejemplo gemfibrozil); agentes que secuestran el ácido biliar (colestiramina); inhibidores de la absorción del colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácido biliar (IBATi), y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
- 9) agentes antihipertensivos, tales como β -bloqueantes (por ejemplo atenolol, inderal); inhibidores de ACE (por ejemplo lisinopril); antagonistas del calcio (por ejemplo, nifedipina); antagonistas del receptor de angiotensina (por ejemplo, candesartán), antagonistas α y agentes diuréticos (por ejemplo, furosemina, benztiázida);
- 10) moduladores de la hemostasia, tales como antitrombóticos, activadores de fibrinólisis y agentes antiplaquetarios; antagonistas de trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa; agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina; y
- 11) agentes antiinflamatorios, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina) y agentes antiinflamatorios esteroideos (por ejemplo, cortisona).

Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos individuales producidos como productos finales en los Ejemplos expuestos a continuación, y sales de los mismos.

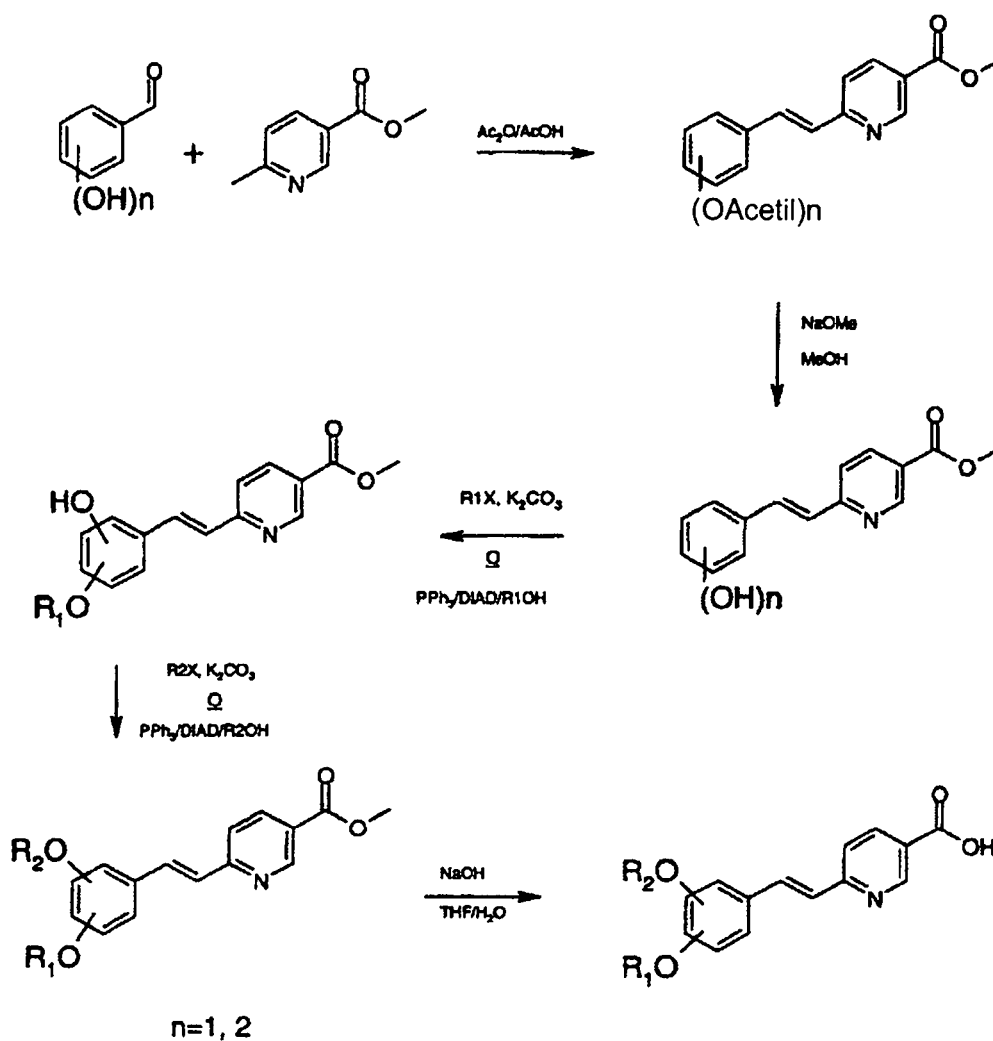
Un compuesto de la invención, o una sal, o solvato del mismo, se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido como aplicable a la preparación de tales compuestos, o compuestos estructuralmente relacionados. Tales procedimientos se ilustran mediante los siguientes esquemas representativos (1 a 4), en los que los grupos variables tienen cualquiera de los significados definidos para la Fórmula (I) excepto que se establezca de otro modo, y A, por ejemplo, se representa como piridilo. Los grupos funcionales se pueden proteger y desproteger usando métodos convencionales.

Para ejemplos de grupos protectores, tales como grupos protectores de amino y de ácido carboxílico (así como los medios para su formación y la desprotección eventual), véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Segunda Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991. Obsérvese que las abreviaturas usadas se han enunciado inmediatamente antes de los Ejemplos más abajo.

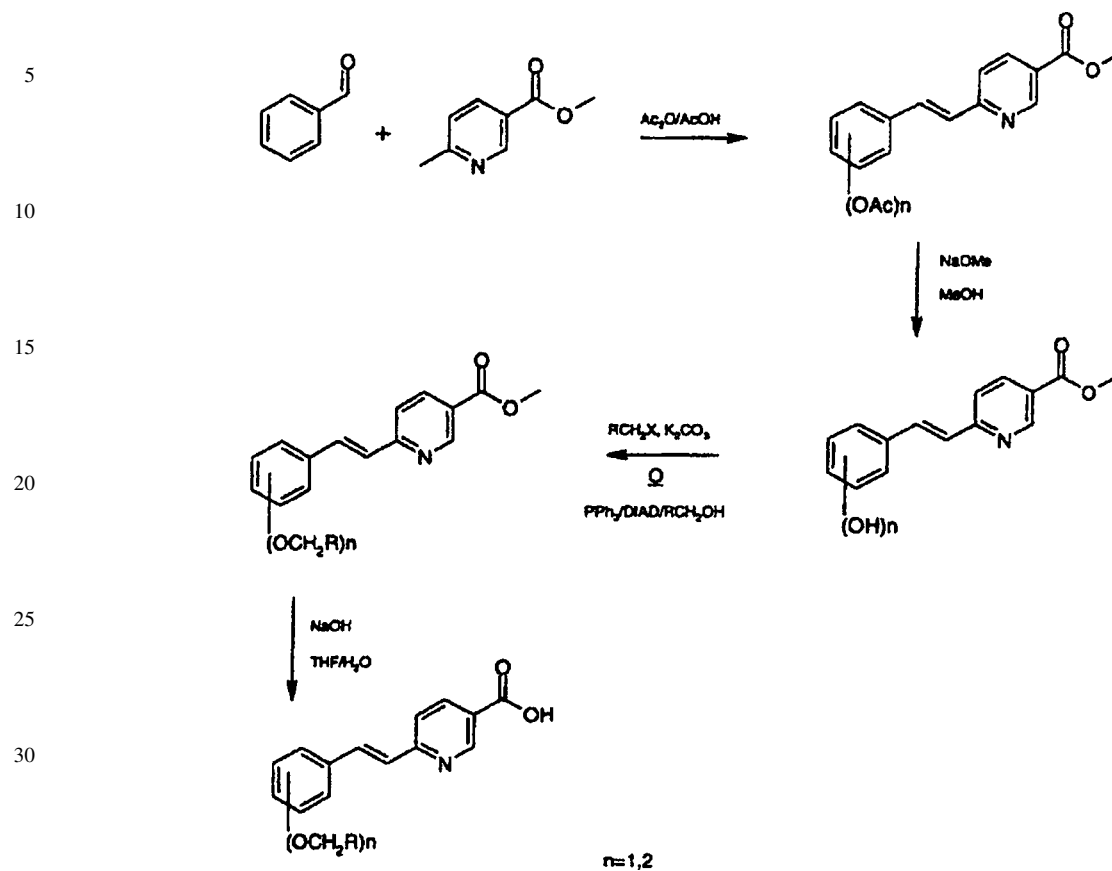
Esquema 1



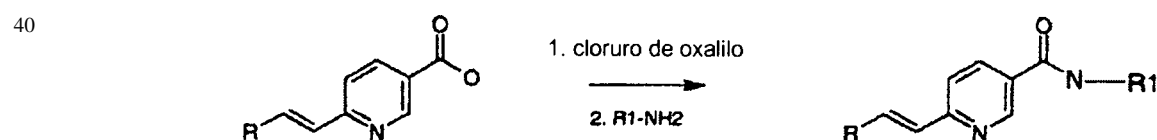
Esquema 2



Esquema 3



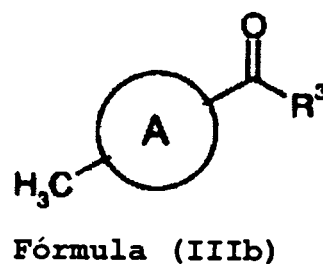
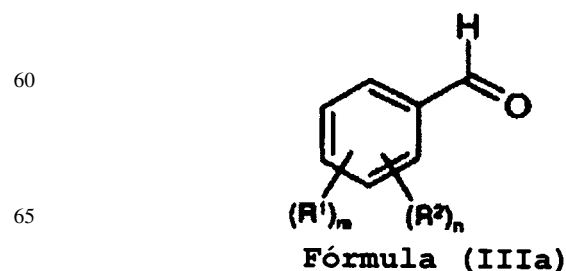
Esquema 4



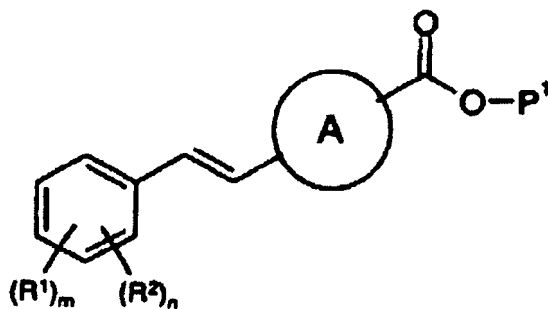
50 Durante el procedimiento de preparación, puede ser ventajoso usar un grupo protector para un grupo funcional dentro de la molécula. Los grupos protectores se pueden eliminar mediante cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía, o cualquier método conocido por el químico experto, y que sea apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, escogiéndose tales métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la perturbación mínima de los grupos en cualquier otra parte en la molécula.

55 Los procedimientos para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) se proporcionan como una característica adicional de la invención. De este modo, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que comprende:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIIa) con un compuesto de Fórmula (IIIb).



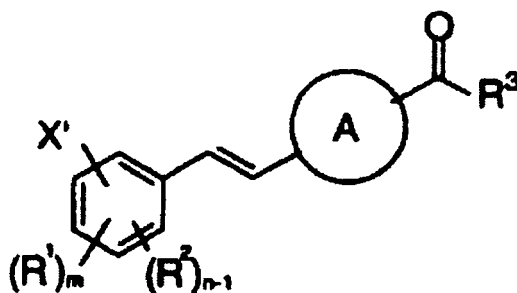
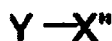
- (b) para compuestos de Fórmula (I) en la que R^3 es hidrógeno, desproteger un compuesto de Fórmula (IIIc),



Fórmula (IIIc)

en la que P^1 es un grupo protector;

- (c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIIId) con un compuesto de Fórmula (IIIe),

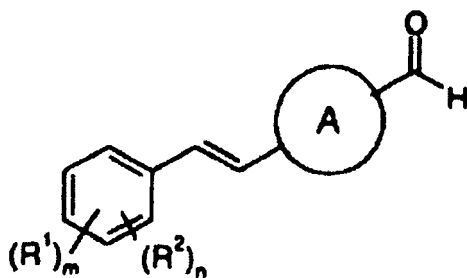


Fórmula (IIIId)

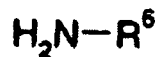
Fórmula (IIIe)

en las que X' y X'' comprenden grupos que, cuando se hacen reaccionar juntos, forman el grupo X ;

- (d) para un compuesto de Fórmula (I) en la que X o X^1 es $-SO-Z-$ o $-SO_2-Z-$, oxidar el compuesto correspondiente de Fórmula (I), en la que X o X^1 es respectivamente $-S-Z$; o
- (e) para un compuesto de Fórmula (I) en la que R^3 es NHR^6 , hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIIf) con un compuesto de Fórmula (IIIg),



Fórmula (IIIIf)



Fórmula (IIIg)

y después, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
- ii) eliminar cualquiera de los grupos protectores;
- iii) formar una sal, un éster hidrolizable *in vivo* o un solvato del mismo.

ES 2 274 047 T3

Las condiciones de reacción específicas para las reacciones anteriores son las siguientes:

Procedimiento a) - como se describió anteriormente en el Esquema 1;

Procedimiento b) - como se describió anteriormente en el Esquema 1/2;

Procedimiento c) - los ejemplos de este procedimiento son los siguientes:

(i) para formar un grupo cuando X es -O-Z-, X' es un grupo de fórmula HO-Z- y X'' es un grupo saliente (alternativamente, X' es un grupo de fórmula L²-Z-, en la que L² es un grupo saliente, y X'' es un grupo hidroxilo), se hacen reaccionar compuestos de Fórmula (III_d) y (III_e) juntos en un disolvente adecuado, tal como DMF o THF, con una base, tal como hidruro de sodio o terc-butoxido de potasio, a una temperatura en el intervalo de 0 hasta 100°C, usando opcionalmente catálisis metálica, tal como paladio sobre carbón o yoduro cuproso;

(ii) para formar un grupo cuando X es N(R⁶)-Z-, X' es un grupo de fórmula H-(R⁶)N-Z- y X'' es un grupo saliente (como alternativa, X' es un grupo de fórmula L²-Z-, en la que L² es un grupo saliente, y X'' es un grupo de fórmula -N(R⁶)-H), se hacen reaccionar los compuestos de Fórmula (III_d) y (III_e) juntos en un disolvente adecuado, tal como THF, un alcohol o acetonitrilo, usando un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, a temperatura ambiente;

(iii) para formar un grupo cuando X es -SO₂N(R⁶)-Z-, X' es un grupo de fórmula H-N(R⁶)-Z-, en la que L² es un grupo saliente, y X'' es un grupo sulfonilo activado, tal como un grupo de fórmula -SO₂-Cl, se hacen reaccionar compuestos de Fórmula (III_d) y (III_e) juntos en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, THF o piridina, en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperatura ambiente;

(iv) para formar un grupo cuando X es -N(R⁶)SO₂-Z-, X' es un grupo sulfonilo activado, tal como un grupo de fórmula Cl-SO₂-Z-, y X'' es un grupo de fórmula -N(R⁶)-L², en la que L² es un grupo saliente, hacer reaccionar compuestos de Fórmula (III_d) y (III_e) juntos en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, THF o piridina, en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperatura ambiente;

(v) para formar un grupo cuando X es -C(O)N(R⁶)-Z-, X' es un grupo de fórmula H-N(R⁶)-Z-, en la que L² es un grupo saliente, y X'' es un grupo carbonilo activado, tal como un grupo de fórmula -C(O)-Cl, se hacen reaccionar compuestos de Fórmula (III_d) y (III_e) juntos en un disolvente adecuado, tal como THF o cloruro de metileno, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina, a temperatura ambiente;

(vi) para formar un grupo cuando X es -N(R⁶)C(O)-Z-, X' es un grupo carbonilo activado, tal como un grupo de fórmula Cl-C(O)-Z-, y X'' es un grupo de fórmula -N(R⁶)-L² en la que L² es un grupo saliente, se hacen reaccionar compuestos de Fórmula (III_d) y (III_e) juntos en un disolvente adecuado, tal como THF o cloruro de metileno, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina, a temperatura ambiente;

(vii) para formar un grupo cuando X es -CH=CH-Z-, se puede usar una reacción de Wittig, o una reacción de Wadsworth-Emmans Homer. Por ejemplo, X' termina en un grupo aldehído, e Y-X'' es un derivado de fosfina de la fórmula Y-C⁻H-P⁺PH₃, que se pueden hacer reaccionar juntos en una base fuerte, tal como hidruro de sodio o terc-butoxido de potasio, en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100°C.

Procedimiento d) - la oxidación de un compuesto de Fórmula (I), en la que X o X¹ es -S-Z-, es bien conocida en la técnica, por ejemplo la reacción con ácido metacloroperbenzoico (MCPBA) en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a temperatura ambiente. Si se usa un exceso de MCPBA, se obtiene un compuesto de Fórmula (I) en la que X es -S(O)₂-.

Procedimiento e) - como se describe anteriormente en el Esquema 4.

Los grupos protectores se pueden eliminar mediante cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía, o cualquier método conocido por el químico experto, y que sea apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, escogiéndose tales métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la perturbación mínima de los grupos en cualquier otra parte en la molécula.

Los ejemplos específicos de grupos protectores se dan a continuación en aras de la conveniencia, en los que "inferior" significa que el grupo al que se aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Cuando se dan más abajo ejemplos específicos de métodos para la eliminación de grupos protectores, estos son igualmente no exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados específicamente está, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

Un grupo protector de carboxi puede ser el resto de un alcohol alifático o aralifático formador de éster, o de un silanol formador de éster (conteniendo preferiblemente dicho alcohol o silanol 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de

grupos protectores de carboxi incluyen alquilo (C_{1-12}) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, isopropilo, t-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, isobutoximetilo); grupos aciloxi alifático inferior-alquilo inferior, (por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo); grupos alcoxycarboniloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo, 1-metoxycarboniloxietilo, 1-etoxycarboniloxietilo); grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, benzhidrido y ftalidilo); grupos tri (alquil inferior)sililo (por ejemplo, trimetilsililo y t-butildimetilsililo); grupos tri(alquil inferior)silil-alquilo inferior (por ejemplo, trimetilsililetilo); y grupos alquenilo (C_{2-6}) (por ejemplo, alilo y viniletilo).

Métodos particularmente apropiados para la eliminación de grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos, por metales o catalizada enzimáticamente.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alquenilo inferior (por ejemplo, alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo, acetilo); grupos alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, t-butoxycarbonilo); grupos alqueniloxycarbonilo inferior (por ejemplo, aliloxycarbonilo); grupos aril-alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, benzoiloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, o-nitrobenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo); grupos tri-alquilo inferior/arilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo, bencilo); y grupos triaril-alquilo inferior (por ejemplo, trifenilmetilo).

Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aralquilo (por ejemplo, bencilo y bencilo sustituido, por ejemplo p-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-p-anisilmetilo y furilmetilo; alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, t-butoxycarbonilo); alqueniloxycarbonilo inferior (por ejemplo, aliloxycarbonilo); grupos aril-alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, o-nitrobenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo); trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo y t-butildimetilsililo); alquilideno (por ejemplo, metilideno); grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

Métodos apropiados para la eliminación de grupos protectores de hidroxilo y de amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos, por bases, por metales o catalizada enzimáticamente, o fotolíticamente para grupos tales como o-nitrobenciloxycarbonilo, o con iones fluoruro para grupos sililo.

Ejemplos de grupos protectores para grupos amida incluyen aralcoximetilo (por ejemplo, benciloximetilo y benciloximetilo sustituido); alcoximetilo (por ejemplo, metoximetilo y trimetilsililetoximetilo); tri alquil/ arilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); tri-alquil/ arilsililoximetilo (por ejemplo, t-butildimetilsililoximetilo, t-butildifenilsililoximetilo); 4-alcoxifenilo (por ejemplo, 4-metoxifenilo); 2,4-di(alcoxi)fenilo (por ejemplo, 2,4-dimetoxifenilo); 4-alcoxibencilo (por ejemplo, 4-metoxibencilo); 2,4-di(alcoxi)bencilo (por ejemplo, 2,4-di(metoxi)bencilo); y alqu-1-enilo (por ejemplo, alilo, but-1-enilo y vinilo sustituido, por ejemplo 2-fenilvinilo).

Los grupos aralcoximetilo se pueden introducir en el grupo amida haciendo reaccionar este último grupo con el cloruro de aralcoximetilo apropiado, y se pueden eliminar mediante hidrogenación catalítica. Los grupos alcoximetilo, tri-alquil/arilsililo y tri-alquil/sililoximetilo se pueden introducir haciendo reaccionar la amida con el cloruro apropiado, y eliminando con ácido; o en el caso de los grupos que contienen sililo, eliminando con iones fluoruro. Los grupos alcoxifenilo y alcoxibencilo se introducen convenientemente mediante arilación o alquilación con un haluro apropiado, y se eliminan mediante oxidación con nitrato cérico amónico. Finalmente, los grupos alqu-1-enilo se pueden introducir haciendo reaccionar la amida con el aldehído apropiado, y se pueden eliminar con ácido.

La presente invención también se refiere al uso de un activador de GLK para el tratamiento combinado de diabetes y obesidad. GLK y GLKRP y el canal de K_{ATP} se expresan en neuronas del hipotálamo, una región del cerebro que es importante en la regulación del balance energético y en el control de la ingesta de alimentos [14-18]. Se ha mostrado que estas neuronas expresan neuropéptidos orexícticos y anorécticos [15, 19, 20], y se ha supuesto que son las neuronas dentro del hipotálamo sensibles a la glucosa, que son inhibidas o excitadas por cambios en las concentraciones de glucosa ambientales [17, 19, 21, 22]. La capacidad de estas neuronas para percibir cambios en los niveles de glucosa es defectuosa en una variedad de modelos genéticos y experimentalmente inducidos de obesidad [23-28]. La infusión intracerebroventricular (icv) de análogos de glucosa, que son inhibidores competitivos de glucoquinasa, estimula la ingesta de alimentos en ratas delgadas [29, 30]. Por el contrario, la infusión de icv de glucosa suprime la alimentación [31]. De este modo, los activadores moleculares pequeños de GLK pueden disminuir la ingesta de alimentos y la ganancia de peso a través de efectos centrales sobre GLK. Por lo tanto, los activadores de GLK pueden tener uso terapéutico para el tratamiento de trastornos de la alimentación, incluyendo obesidad, además de diabetes. Los efectos hipotalámicos serán aditivos o sinérgicos a los efectos de los mismos compuestos que actúan en el hígado y/o en el páncreas normalizando la homeostasia de la glucosa, para el tratamiento de la diabetes tipo 2. De este modo, el sistema de GLK/GLKRP se puede describir como una diana potencial para la "diabetes" (beneficioso tanto en la diabetes como en la obesidad).

De este modo, según un segundo aspecto de la invención, se proporciona el uso de un activador de GLK en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención combinado de diabetes y obesidad.

Según una característica adicional del segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un activador de GLK, o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o solvato del mismo, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento combinado de la diabetes y la obesidad en un animal de sangre caliente.

Según una característica adicional del segundo aspecto de la invención, se proporciona el uso de un activador de GLK en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes y obesidad, en el que el activador de GLK es un compuesto de Fórmula (I) anterior.

5 Según una característica adicional del segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un activador de GLK, o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o solvato del mismo, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento combinado de diabetes y obesidad en un animal de sangre caliente, en el que el activador de GLK es un compuesto de Fórmula (I) anterior.

10 Otros ejemplos de activadores de GLK están contenidos en las Solicitudes Internacionales números: WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, WO 02/08209 y WO 02/14312.

15 En una característica adicional del segundo aspecto de la invención, se proporciona el uso de un activador de GLK en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de diabetes y obesidad, en el que el activador de GLK es un compuesto ejemplificado en las Solicitudes Internacionales mencionadas anteriormente, o cae dentro del alcance de las Solicitudes Internacionales mencionadas anteriormente.

20 Según una característica adicional del segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un activador de GLK, o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o solvato del mismo, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento combinado de diabetes y obesidad en un animal de sangre caliente, en el que el activador de GLK es un compuesto ejemplificado en las Solicitudes Internacionales mencionadas anteriormente, o cae dentro del alcance de las Solicitudes Internacionales mencionadas anteriormente.

25 La identificación de compuestos que son útiles en el tratamiento combinado de diabetes y obesidad es el objeto de la presente invención. Estas propiedades se pueden evaluar, por ejemplo, midiendo cambios en la ingesta de alimentos, en el comportamiento relacionado con la alimentación (por ejemplo, alimentación, aspecto cuidado, actividad física, descanso) y en el peso corporal, separadamente o junto con la medición de la glucosa en plasma o en sangre o las concentraciones de insulina con o sin una carga de glucosa oral/alimento, en una variedad de modelos de animales tal como el ratón ob/ob, el ratón db/db, la rata gorda Zucker, la rata diabética Zucker (ZDF), las ratas o ratones tratados con estreptozotocina, o ratones o ratas obesos inducidos por la dieta, como se describe en Sima y Shafrir, 2001, Animal Models of Diabetes, A Primer (Harwood Academic Publishers, Países Bajos), o en animales tratados con glucosa directamente en el cerebro, o en animales que se han hecho diabéticos mediante tratamiento con estreptozotocina y a los que se les ha dado como alimento una dieta rica en grasas (Metabolism 49: 1390-4, 2000).

35 Los activadores de GLK se pueden usar en el tratamiento combinado de diabetes y de obesidad, sólo o en combinación con una o más terapias adicionales. Tal terapia de combinación se puede lograr mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en un único comprimido, o en comprimidos separados. Los ejemplos de agentes que se pueden usar en terapia de combinación incluyen los enumerados en los párrafos 1)-11) anteriores, como fármacos que se pueden usar con compuestos de Fórmula (I).

40 Los siguientes ejemplos de Compuestos de Fórmula (I)-(Ic) son con fines ilustrativos. Cada compuesto ejemplificado representa un aspecto particular e independiente de la invención. Los siguientes Ejemplos, excepto que se establezca de otro modo:

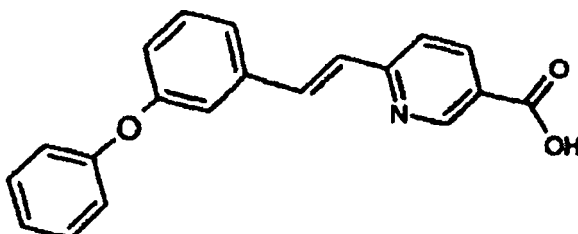
- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación giratoria *a vacío*, y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de la eliminación de sólidos residuales, tales como agentes de secado, mediante filtración;
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, en el intervalo de 18-25°C, y en una atmósfera de un gas inerte, tal como argón o nitrógeno;
- (iii) los rendimientos se dan con fines ilustrativos solamente, y no son necesariamente los máximos obtenibles;
- (iv) las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) se confirmaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protón) y técnicas espectrales de masas; los valores del desplazamiento químico para la resonancia magnética de protón se midieron en la escala delta, y a continuación se muestran las multiplicidades de los picos: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuartete, qin, quintete;
- (v) los intermedios no se caracterizaron generalmente de forma completa, y la pureza se evaluó mediante cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC), análisis mediante infrarrojos (IR) o análisis mediante RMN;
- (vi) la cromatografía se realizó sobre sílice (gel de sílice 60 de Merck, 0,040-0,063 mm, malla 230-400); y

- (vii) los cartuchos Biotage se refieren a cartuchos de sílice preenvasados (de 40 g hasta 400 g), eluidos usando una bomba biotage y un sistema colector de fracciones; Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK.

Ejemplo A

Esquema 1

Preparación de ácido 6-(E-3-fenoxi-fenil)-vinil-nicotínico



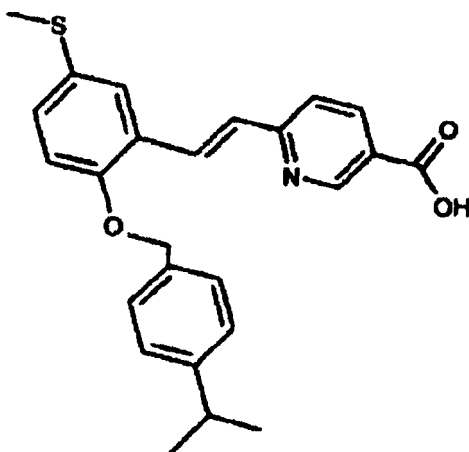
A una mezcla de 6-metilnicotinato (151 mg, 1 mmol), anhídrido acético (541 mg, 5,3 mmol) y ácido acético (52 mg, 0,87 mmoles) se añadió 3-(hidroxibencil)benzaldehído (201 mg, 1,01 mmoles). La reacción se calentó hasta 120°C durante 24 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente antes de que se añadiesen acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla bifásica se separó, y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (5 ml). La fase orgánica se filtró entonces a través de sulfato de magnesio absorbido sobre gel de sílice, y se concentró *a vacío*. El producto bruto se cromatografió sobre Kieselgel 60, eluyendo con un gradiente de 10-40% acetato de etilo en *isohexano*, para dar el producto como un sólido blanco (162 mg, 49% de rendimiento); MS [M+H]⁺ 332.

El producto de la etapa previa (162 mg) se disolvió en una mezcla de THF (2,5 ml) y disolución acuosa 1 M de NaOH (1,25 ml), y después se calentó durante 2 horas a 60°C. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente toda la noche, y después se redujo *a vacío* para eliminar el THF. Se añadió HCl acuoso 1 N para precipitar el ácido 6-(E-3-fenoxi-fenil)-vinil-nicotínico, que se aisló por filtración como un sólido blanco (117 mg, 76% de rendimiento); RMN ¹H δ (d₆-DMSO) 6,95-7,85 (12H, m), 8,25 (1H, dd), 9,05 (1H, d), 13,30 (1H, br, s); MS [M+H]⁺ 318.

Ejemplo B

Esquema 2

Preparación de ácido 6-(E-2-[2-(4-isopropilbenciloxi)-5-metilsulfanil-fenil]-vinil)-nicotínico



Se añadió hidruro de sodio (160 mg, 60% p/p en aceite mineral, 4 mmoles) a una disolución que contiene cloruro de 4-isopropilbencilo (350 µl, 2,1 mmoles) y éster metílico del ácido 6-[E-2-(2-hidroxi-5-metilsulfanil-fenil)-vinil]-nicotínico (600 mg, 2 mmoles), en DMF (20 ml). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *a vacío*, y el residuo se disolvió en THF (10 ml). Se añadieron metanol (4 ml) e hidróxido sódico acuoso (4 ml, 1 M), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró *a vacío* antes de disolverla en agua (10 ml). Esta disolución se acidificó con ácido clorhídrico (1 M), y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó *a vacío*. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (880 mg, cuant.) δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 13,2 (1H, s), 9,01 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,04 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,39 (2H, d), 7,29-7,20 (3H, m), 7,11 (1H, d), 5,18 (4H, s), 2,87 (1H, septete), 2,51 (3H y DMSO-d₅ residual, s), y 1,19 (6H, d); ^{m/z} (LCMS) (ESI⁺) 420 (MH⁺); (ESI⁻) 418 (M-H).

Ejemplo C

Esquema 2

5 Preparación de éster metílico del ácido 6-[E-2-(2-hidroxi-5-metilsulfanilfenil)-vinil]-nicotínico

Se añadió metóxido sódico (2,29 g, 42,4 mmoles) a una suspensión de éster metílico del ácido 6-[E-2-(2-acetoxi-5-metilsulfanilfenil)-vinil]-nicotínico (13,26 g, 38,55 mmoles) en metanol (200 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *a vacío*, y se añadió agua seguido de suficiente ácido clorhídrico (1 M) para
10 acidificar la disolución. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó *a vacío*. Este procedimiento dio el producto como un sólido amarillo (8,8 g, 76%). m/z (LCMS) (ESI+) 302 (MH+); (ESI-) 300 (M-H).

Ejemplo D

15 Esquema 2

Preparación de éster metílico del ácido 6-[E-2-(2-acetoxi-5-metilsulfanilfenil)-vinil]-nicotínico

Se disolvió 2-hidroxi-5-metilsulfanilbenzaldehído (5,05 g, 30 mmoles) en anhídrido acético (8 ml). Se añadieron
20 6-metilnicotinato de metilo (4,54 g, 30 mmoles) y ácido acético (1,7 ml, 30 mmoles). La mezcla se calentó hasta 120°C, y se agitó durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente antes de verterla en agua (200 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *a vacío* para dar un sólido marrón. Este material se trituró con etanol para dar éster
25 metílico del ácido 6-[E-2-(2-acetoxi-5-metilsulfanilfenil)-vinil]-nicotínico como un sólido incoloro (7,33 g, 71%). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,06 (1H, d), 8,28 (1H, dd), 7,77-7,68 (3H, m), 7,50 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,15 (1H, d), 3,86 (3H, s), 2,55 (3H, s), y 2,36 (3H, s); m/z (ESI+) 344 (MH+).

Ejemplo E

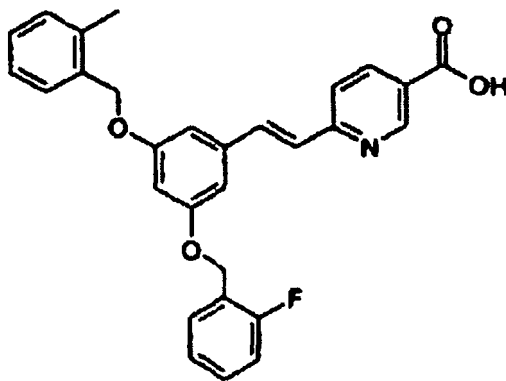
30 Esquema 3

Preparación de

35

40

45



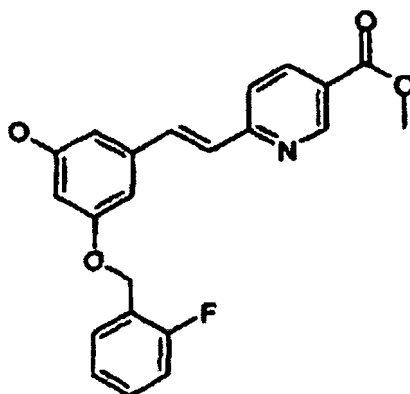
El Compuesto (a) (260 mg 0,69 mm) se agitó con carbonato potásico (286 mg 2,07 mm), con yoduro potásico
50 (catalítico) y con bromuro de 2-metilbencilo (0,101 ml 0,76 mm) en dimetilformamida, a 60°C toda la noche.

Compuesto (a)

55

60

65



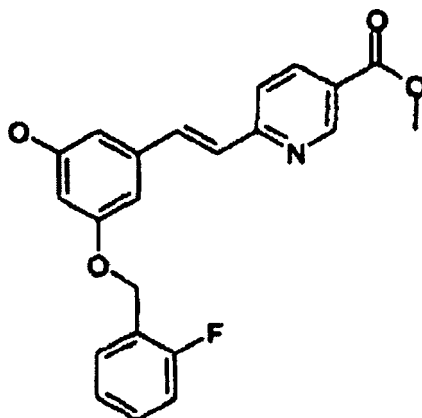
ES 2 274 047 T3

Se añadió agua (5 ml) a la reacción enfriada, y la mezcla se filtró, se lavó bien con agua, y se secó a vacío a la temperatura ambiente. El compuesto se purificó mediante cromatografía en Bond Elute, eluyendo con 20% de acetato de etilo/isohexano. El producto de esta columna se agitó con hidróxido sódico 2 N (1,725 ml 3,45 mm) en tetrahidrofurano (4 ml), alcohol metílico (2 ml) y agua (2 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó entonces hasta sequedad, se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 2 N para dar un precipitado. El precipitado se separó por filtración, se lavó bien con agua y se secó a temperatura ambiente a vacío para dar el producto (270 mg 83,4%). RMN dmsó-d₆ (d) 2,34 (3H, s), 5,11-5,23 (4H, d), 6,72 (1H, s) 7,05 (2H, s) 7,15-7,35 (5H, m) 7,4-7,5 (3H, m) 7,55-7,65 (2H, m) 7,68-7,78 (1H, d) 8,18-8,23 (1H, d) 9,03 (1H, s) M.S.- MH⁺ 470.

Ejemplo F

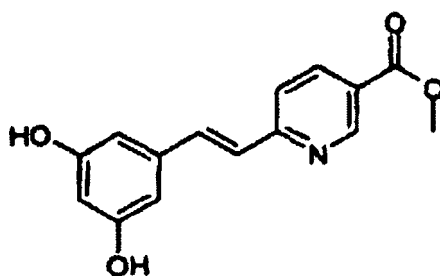
Esquema 3

Preparación de



El Compuesto (b) (9,65 g 35,61 mm) se agitó con bromuro de 2-fluorobencilo (4,29 ml 35,61 mm), con carbonato potásico (14,74 g 106,83 mm), con yoduro potásico (1,0 g 6 mm, catalítico), en dimetilformamida (40 ml).

Compuesto (b)

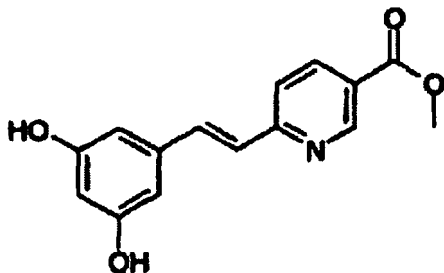


Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua, y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar el producto bruto. La cromatografía sobre sílice, usando 0,6% de metanol/cloruro de metileno, seguido de 10% de metanol/cloruro de metileno, dio el producto puro (1,89 g 14%). M.S. MH⁺ 380.

Ejemplo G

Esquema 3

5 Preparación de

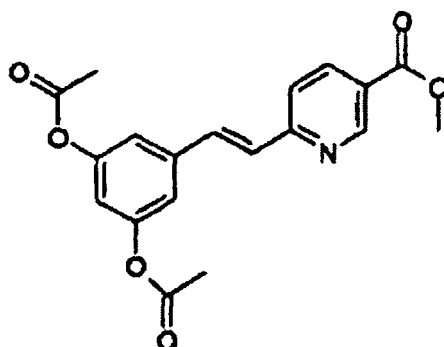


10 El derivado diacetílico (15,36 g 43 mm) de la estructura anterior se agitó a temperatura ambiente con metóxido
 20 sódico 4 N (9,8 ml 43 mm) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) durante 1 hora. La mezcla se evaporó, se
 diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua
 y se secó a vacío a 50°C para dar el producto (11,2 g, 96,1%) MS MH⁺ 272.

Ejemplo H

25 Esquema 3

Preparación de



30 El 3,5-dihidroxibenzaldehído (10,0 g 72,46 mm) se agitó con 6-metilnicotinato de metilo (10,94 g, 72,46 mm) en
 45 ácido acético (3,7 ml, 65 mm) y anhídrido acético (37 ml, 0,39 m) a 120°C toda la noche. Al enfriar, la mezcla sólida
 marrón se diluyó con acetato de etilo. El material insoluble se separó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para
 dar el producto (15,36 g). Los solubles orgánicos que quedan se lavaron con agua, después se añadieron a bicarbonato
 sódico, y el sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío (1,78 g). Ambos sólidos fueron idénticos,
 y por tanto se combinaron para dar el producto final (17,14 g 66,6%) MS MH⁺ 356.

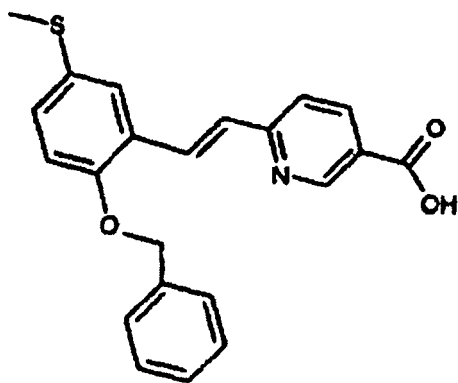
50 Ejemplo I

Esquema 4

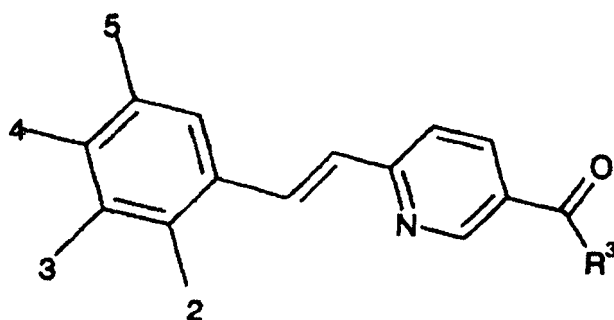
55 Preparación de metilsulfonamida del ácido 6-(E-2-[2-(2-benciloxi)-5-metilsulfanil-fenil]-vinil)-nicotínico

A una suspensión del Compuesto (c) (100 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió metanosulfonamida (38 mg),
 4-dimetilaminopiridina (130 mg), y después hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (102 mg).
 La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con ácido
 60 clorhídrico 2 M (10 ml), con salmuera (15 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. El material volátil se eliminó por
 evaporación para dar el producto del título (112 mg), como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) 2,48 (s, 3H), 3,43 (s, 3H),
 5,20 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,25 (m, 1H + CDCl₃), 7,33-7,48 (m, 7H), 7,57 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,32 (d,
 1H), 9,26 (s, 1H). MS ES⁺ 455,13 (M+H)⁺.

65

Compuesto (c)**Ejemplo J**

Mediante métodos análogos a los descritos, también se obtuvieron los compuestos J₁₋₁₂₇ enumerados en la Tabla 1. La Tabla 2 da el peso molecular progenitor, los datos de los espectros de masas y el esquema sintético para los compuestos enumerados en la Tabla 1.



En los compuestos 1-114, R³ es OH; en los compuestos 115-123, R³ es metoxi; en el compuesto 124, R³ es metilsulfonilamino; en el compuesto 125, R³ es metoxiamino; en los compuestos 126-127, R³ es 2-hidroxiethylamida.

El Compuesto 2 corresponde al producto del Ejemplo A. El Compuesto 36 corresponde al producto del Ejemplo B. El Compuesto 101 corresponde al Ejemplo E. El Compuesto 124 corresponde al producto del Ejemplo I.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

Compuesto número	2	3	4	5
1	H	Metiltio	H	H
2	H	Fenoxi	H	H
3	H	CF ₃	H	CF ₃
4	H	Benciloxi	H	H
5	OH	Br	H	Br
6	4-Clorofeniltio	H	H	NO ₂
7	4-Metilfeniltio	H	H	NO ₂
8	Cloro	H	H	Etoxi
9	Cloro	H	H	Cloro
10	Cloro	H	H	CF ₃
11	H	H	(5-t-Butil)-tiazol-2-ilo	H
12	H	(4-t-Butil)-fenoxi	H	H
13	Bromo	H	H	Ome
14	Bromo	H	H	OEt
15	1-morfolino	H	H	NO ₂

16	3-Trifluorometil- fenoxi	H	H	NO2
17	Metoxi	H	H	SMe
18	4-Fluorobenciloxi	H	H	SMe
19	4-Metoxibenciloxi	H	H	SMe
20	OH	H	H	SMe
21	OH	H	H	OMe
22	Aliloxi	H	H	SMe
23	Ciclopropilmetoxi	H	H	SMe
24	O-3-Pentilo	H	H	SMe
25	benciloxi	H	H	OMe
26	Benciloxi	H	H	SMe
27	H	4-Fluorofenilo	H	H
28	H	4-Clorofenoxi	H	H
29	H	OMe	H	OMe
30	H	4-Metoxifenoxi	H	H
31	Fluoro	H	H	Trifluorometilo
32	4-Clorofeniltio	H	H	H
33	3-Carboxibenciloxi	H	H	SMe
34	4-Carboxibenciloxi	H	H	SMe

35	3-Nitrobenciloxi	H	H	SMe
36	4-Isopropilbenciloxi	H	H	SMe
37	4-Metilsulfonil- benciloxi	H	H	SMe
38	3,5- Difluorobenciloxi	H	H	SMe
39	4-Vinilbenciloxi	H	H	SMe
40	2,4- Difluorobenciloxi	H	H	SMe
41	3-Trifluorometil-4- fluorobenciloxi	H	H	SMe
42	3-Trifluorometil- benciloxi	H	H	SMe
43	3,4-Metildioxi- benciloxi	H	H	SMe
44	3-Fluorobenciloxi	H	H	SMe
45	2-Metilbenciloxi	H	H	SMe
46	3-Metilbenciloxi	H	H	SMe
47	2-Fluorobenciloxi	H	H	SMe
48	4-Bromobenciloxi	H	H	SMe

49	4-Metilbenciloxi	H	H	SMe
50	3-Metoxibenciloxi	H	H	SMe
51	3,4-Difluorobenciloxi	H	H	SMe
52	3-Carboxibenciloxi	H	H	H
64	3-Fenilaliloxi	H	H	SMe
65	3-Fenilpropoxi	H	H	SMe
66	Ciclohexil-metoxi	H	H	SMe
67	2-N-Metilpirrolidino-2-etoxi	H	H	SMe
68	2-(4-Bromofenoxi)-etoxi	H	H	SMe
69	2-Hidroxi-2-trifluorometil-etoxi	H	H	SMe
70	4-(3,5-dimetilisoxozolo)-metoxi	H	H	SMe
71	2-(2-1,3-diazolo)-etoxi	H	H	SMe

72	2-Carboxifurano- metoxi	H	H	SMe
73	H	2-Clorobenciloxi	H	H
74	Benciloxi	H	H	2-Metoxi-etoxi
75	2-Metilbenciloxi	H	H	2-Metoxi-etoxi
76	Benciloxi	H	H	Trifluoro-metoxi
77	3-Metilbenciloxi	H	H	Trifluoro-metoxi
78	Hidroxi	H	H	t-Butilo
79	3-(5- metil)isoxazolo- metoxi	H	H	SMe
80	2-Furanometoxi	H	H	SMe
81	3-Piridometoxi	H	H	SMe
82	2-Tiofenometoxi	H	H	SMe
83	3-Tiofenometoxi	H	H	SMe
84	Benciloxi	H	H	2-Ciano-benciloxi
85	4-Fenilcarbamoil- benciloxi	H	H	SMe
86	4-Carbamoil- benciloxi	H	H	SMe

87	4-benzoil-benciloxi	H	H	SMe
88	4-Sulfamoil-benciloxi	H	H	SMe
89	4-Carboximetil-benciloxi	H	H	SMe
90	4-(2-Metilcarboxi)-feniibenciloxi	H	H	SMe
91	4-Carboximetoxi-benciloxi	H	H	SMe
92	4-Cianobenciloxi	H	H	SMe
93	4-Nitrobenciloxi	H	H	SMe
94	H	2-Cianobenciloxi	H	2-Ciano-benciloxi
95	H	2-Fluorobenciloxi	H	2-Fluoro-benciloxi
96	H	2-Clorobenciloxi	H	2-Cloro-benciloxi
97	H	3-(5-metil)isoxazolil-metoxi	H	3-(5-metil)-isoxazolil-metoxi
98	H	2-[2-metiltiazol-4-il]etoxi	H	2-[4-(2-metil)-tiazolil]-etoxi
99	H	Benciloxi	H	2-Fluoro-benciloxi

100	H	2-clorobenciloxi	H	2-Fluoro-benciloxi
101	H	2-Metilbenciloxi	H	2-Fluoro-benciloxi
102	H	2-Cianobenciloxi	H	2-Fluoro-benciloxi
103	H	2-Trifluorometil-benciloxi	H	2-Fluoro-benciloxi
104	H	2-Trifluorometoxi-benciloxi	H	2-Fluoro-benciloxi
105	H	2-Metoxibenciloxi	H	2-Fluoro-benciloxi
106	H	2-[2-metiltiazol-4-il]etoxi	H	Isopropoxi
107	H	2-[2-metiltiazol-4-il]etoxi	H	2-Piridil-metoxi
108	H	5-metilisoxazol-3-il-metoxi	H	Isopropoxi
109	H	5-metilisoxazol-3-il-metoxi	H	2-Metil-benciloxi
110	H	5-metilisoxazol-3-il-metoxi	H	4-(2-metil)-tiazolil-metoxi
111	H	2-[4-metiltiazol-5-il]-etoxi	H	2-Metil-benciloxi

112	H	2-[4-metiltiazol-5-il]-etoxi	H	3-(5-metil)-isoxazolil-metoxi
113	4-Isopropilbenciloxi	H	H	Metil-sulfoxi
114	Benciloxi	H	H	Metil-sulfonilo
115	Etilitio	Metoxi	H	H
116	Hidroxi	H	H	Metiltio
117	H	2-clorobenciloxi	H	H
118	H	2-[4-metiltiazol-5-il]-etoxi	H	Isopropoxi
119	H	2-[4-metiltiazol-5-il]-etoxi	H	2-Piridil-metoxi
120	H	5-metilisoxazol-3-il-metoxi	H	Isopropoxi
121	H	5-metilisoxazol-3-il-metoxi	H	2-Metil-benciloxi
122	H	5-metilisoxazol-3-il-metoxi	H	2-[4-(2-metil)-tiazolil]-etoxi
123	H	2-[4-metiltiazol-5-il]-etoxi	H	2-Metil-benciloxi
124	Benciloxi	H	H	Metiltio

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

125	Benciloxi	H	Metiltio
126	Benciloxi	H	Bromo
127	Benciloxi	H	Metiltio

ES 2 274 047 T3

TABLA 2

Compuesto número	Peso molecular progenitor	Espec. de masas (+ve/-ve)	Esquema sintético
1	271,34	272,	1
2	317,35	318,	1
3	361,25	362,	1
4	331,37	332,	1
5	399,04	398,400,402,	1
6	412,85	411,413	1
7	392,44	391,393	1
8	303,75	302,304	1
9	294,14	295,293	1
10	327,69	326,328	1
11	364,47	365,363	1
12	373,46	374,372	1
13	334,17	334,336	1
14	348,2	348,350	1
15	355,35	354,356	1
16	430,34	431,	1
17	301,37	302,300	2
18	395,46	396,394	2
19	407,49	408,406	2
20	287,34	288,286	2
21	271,28	272,270	2
22	327,41	328,	2
23	341,43	342,	2
24	357,48	358,	2
25	361,4	362,360	2
26	377,47	378,376	2
27	319,34	320,318	2
28	351,79	352,350	2
29	285,3	286,284	2

ES 2 274 047 T3

5	30	347,37	348,346	2
	31	311,24	312,310	2
	32	367,86	368,366	2
	33	421,48	422,	2
10	34	421,48	422,420	2
	35	422,46	423,421	2
	36	419,55	420,418	2
15	37	455,56	456,454	2
	38	413,45	414,412	2
	39	403,5	404,402	2
20	40	413,45	414,412	2
	41	463,45	464,462	2
	42	445,46	446,444	2
25	43	421,48	422,420	2
	44	395,46	396,394	2
30	45	391,49	392,390	2
	46	391,49	392,390	2
	47	395,46	396,394	2
35	48	456,36	456,458,454,456	2
	49	391,49	392,390	2
40	50	407,49	408,406	2
	51	413,45	414,412	2
	52	375,38	376,374	2
45	64	403,5	404,402	2
	65	405,52	406,404	2
	66	383,51	384,382	2
50	67	398,53	399,397	2
	68	486,39	486,488,484,486	2
55	69	399,39	400,398	2
	70	396,47	397,395	2
	71	387,46	388,386	2
60	72	411,44	412,410	2
	73	365,82	366,	2
65	74	405,45	406	2

ES 2 274 047 T3

5	75	419,48	420	2
	76	415,37	416	2
	77	429,4	430	2
	78	297,36	298,296	2
10	79	382,44	383,	2
	80	367,43	368,	2
	81	378,45	379,	2
15	82	383,49	384,	2
	83	383,49	384,	2
	84	462,51	463	2
20	85	496,59	497	2
	86	420,49	421	2
	87	481,57	482	2
25	88	456,54	457	2
	89	435,5	436	2
	90	511,6	512	2
30	91	451,5	452	2
	92	402,48	403	2
35	93	422,46	423	2
	94	487,52	488	2
	95	473,48	474,	2
40	96	506,39	506,	2
	97	447,45	448,446	2
	98	507,63	508,	2
45	99	455,49	456,454	3
	100	489,94	490,492,488,490	3
50	101	469,52	470,68	3
	102	480,5	481,479	3
	103	523,49	524,522	3
55	104	539,49	540,538	3
	105	485,52	486,484	3
	106	424,52	425,423	3
60	107	473,55	474,472	3
	108	394,43	395,393	3

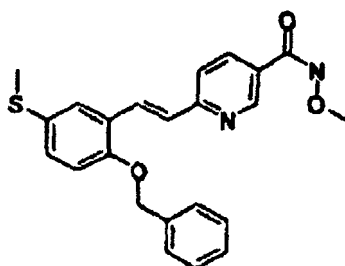
65

109	456,5	457,455	3
110	463,52	464,462	3
111	486,59	487,485	3
112	477,54	478,476	3
113	435,55	434,436	5
114	409,464	408	5
115	329,42	330,	1
116	301,37	302,300	2
117	379,85	380,	2
118	438,55	439,	3
119	487,58	488,	3
120	408,46	409,	3
121	470,53	471,469	3
122	477,54	478,476	3
123	500,62	501,499	3
124	454,57	455,13	4
125	406,51	407,12	4
126	453,339	453,	4
127	420,534	421,	4

Ejemplo K

Esquema 5

Preparación N-metoxiamida del ácido 6-(E-2-[2-(2-benciloxi)-5-metilsulfanil-fenil]-vinil)-nicotínico

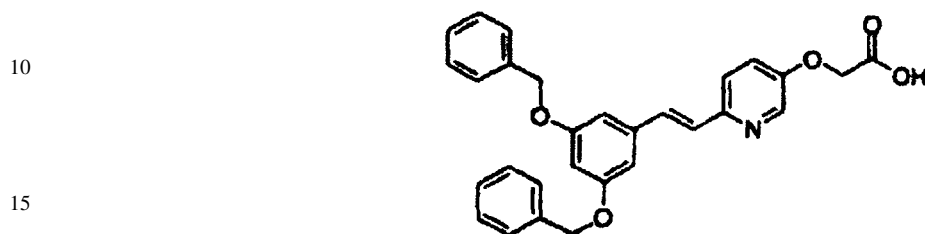


A una suspensión agitada de ácido 6-[(E)-2-[2-(2-benciloxi)-5-(metiltio)fenil]etenil]nicotínico (82 mg, 0,22 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (35 mg, 0,28 mmoles) y DMF (cantidad catalítica). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, y el material volátil se eliminó por evaporación para dar una goma que entonces se suspendió en DCM (10 ml). Se añadieron hidrócloruro de metoxiamina (37 mg, 0,44 mmoles) y trietilamina (0,06 ml, 0,43 mmoles) a la suspensión, y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después se diluyó con DCM (20 ml), y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2 M (20 ml), con salmuera (20 ml), y se secó sobre MgSO_4 . El material volátil se eliminó mediante evaporación para dejar una goma, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con 1-2% de metanol en DCM, para dar un aceite. Triturado con éter dietílico, dio N-metoxiamida del ácido 6-(E-2-[2-(2-benciloxi)-5-metilsulfanil-fenil]-vinil)-nicotínico, (33 mg) como un sólido, RMN: δ_{H} (300MHz, DMSO-d_6) 2,48 (s, 3H + DMSO), 3,72 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,30-7,53 (m, 7H), 7,68 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 11,82 (s, 1H); m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo L de Referencia

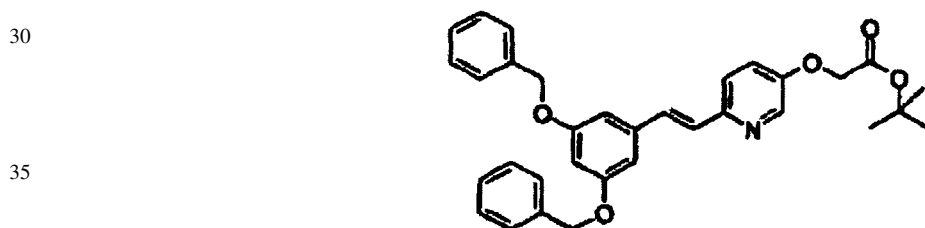
Esquema 6

5 Preparación de ácido 6-(E-2-[-2-(3,5-dibenciloxi)-fenil]-vinil)-piridin-3-oxiacético



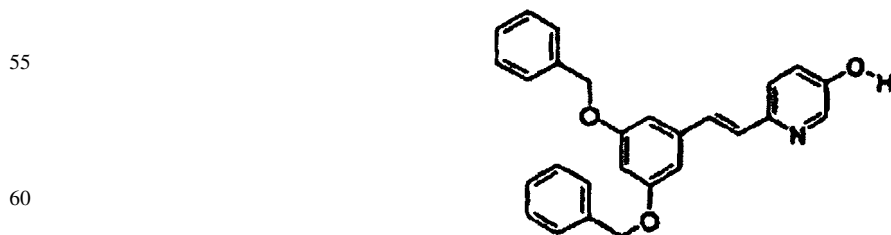
20 A una disolución agitada de éster *t*-butílico del ácido 6-(E-2-[-2-(3,5-dibenciloxi)-fenil]-vinil)-piridin-3-oxiacético (100 mg, 0,19 mmoles), en diclorometano (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El material volátil se eliminó por evaporación, y el residuo destiló azeotrópicamente con tolueno para dar un aceite. Éste se trituró en éter dietílico para dar el compuesto del título (72 mg) como un sólido, RMN: δ_H (300MHz, DMSO $_d$) 4,80 (s, 2H), 5,12 (s, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,08-7,60 (m, 14H), 8,31 (s, 1H), m/z 468 (M+H) $^+$.

25 El material de partida de éster *t*-butílico requerido se preparó según lo siguiente:



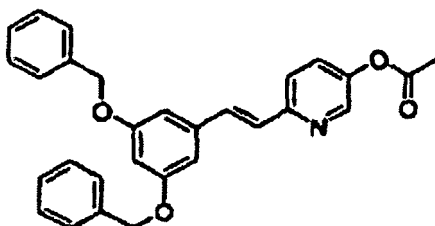
40 A una suspensión de 3-hidroxi-6-(E-2-[-2-(3,5-dibenciloxi)-fenil]-vinil)piridina (150 mg) en THF anhidro (10 ml) se añadió hidruro de sodio (30 mg) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó agitar durante 20 minutos, y después se añadió bromoacetato de *t*-butilo (0,06 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de enfriarla hasta 0°C, y se añadió DMF (3 ml). La reacción se dejó entonces calentar hasta la temperatura ambiente, cuando se añadió agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), y los extractos combinaron, se secaron (MgSO $_4$) y se evaporaron para dejar un aceite. Éste se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna Bondelut con 10 g sílice, para dar un aceite que se trituró en éter dietílico:hexano (1:1) para dar éster *t*-butílico del ácido 6-(E-2-[-2-(3,5-dibenciloxi)-fenil]-vinil)-piridina-3-oxiacético (135 mg) como un sólido, MS m/z 524 (M+H) $^+$.

50 El material de partida de 3-hidroxipiridina requerido se preparó según lo siguiente:



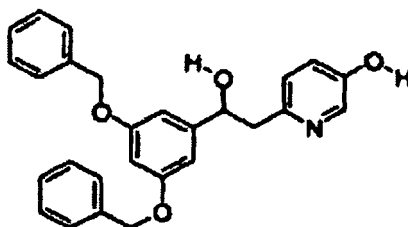
65 A una suspensión de 3-acetoxi-6-(E-2-[-2-(3,5-dibenciloxi)-fenil]-vinil)piridina (100 mg) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido sódico (0,44 ml, 0,86 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió un exceso de ácido clorhídrico 2 M. Se formó un precipitado, el cual se separó por filtración, se lavó secuencialmente con agua y con éter, y se secó a vacío a 60°C durante 5 horas para dar 3-hidroxi-6-(E-2-[-2-(3,5-dibenciloxi)-fenil]-vinil)piridina (82 mg) como un sólido, m/z 410 (M+H) $^+$.

El material de partida de 3-acetoxipiridina requerido se preparó según lo siguiente:



A una disolución agitada de 6-{2-[3,5-bis(benciloxi)fenil]-2-hidroxi-etil}piridin-3-ol (105 mg) en anhídrido acético (0,23 ml), se añadió ácido acético (0,23 ml); la mezcla se calentó hasta 120°C, y se agitó durante 17 horas. Después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (10 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite, el cual se trituroó en hexano para dar el compuesto del título (80 mg) como un sólido. MS ES⁺ 452 (M+H)⁺.

El material de partida de 6-{2-[3,5-bis(benciloxi)fenil]-2-hidroxi-etil}piridin-3-ol requerido se preparó según lo siguiente:

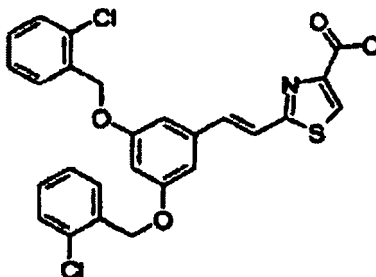


A una disolución agitada de 5-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilpiridina (1,20 g), en THF anhidro (15 ml) en nitrógeno y a -78°C, se añadió LDA (3,22 ml), y la disolución se agitó a -78°C durante 1 hora. Después se añadió, gota a gota, como disolución en THF, 3,5-dibenciloxibenzaldehído (2,05 g), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar una goma. Ésta se disolvió en THF (10 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se enfrió hasta 0°C y se recogió hasta pH 8,5 con disolución de amoníaco concentrado. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dejar un aceite, el cual se purificó mediante MPLC sobre sílice, eluyendo con 60-100% de acetato de etilo en hexano, para dar 6-{2-[3,5-bis(benciloxi)fenil]-2-hidroxi-etil}piridin-3-ol (2,25 g) como un vidrio, m/z 428 (M+H)⁺.

Ejemplo M

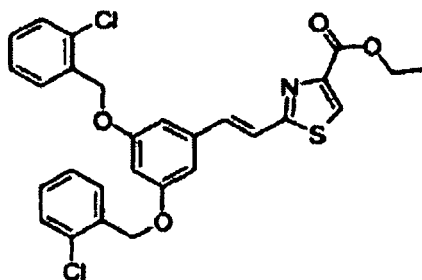
Esquema 7

Preparación del ácido E-2-{2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)]-fenil}-vinil-tiazol-4-carboxílico



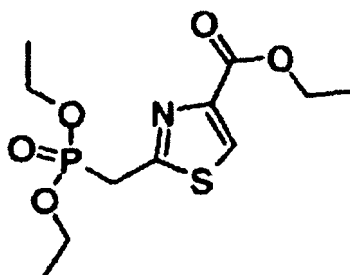
Éste se preparó a partir del éster etílico del ácido E-2-{2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)]-fenil}-vinil-tiazol-4-carboxílico mediante hidrólisis alcalina, de manera similar a la descrita en el Ejemplo A, Esquema 1.

El material de partida de éster etílico requerido se preparó según lo siguiente:



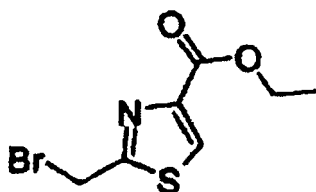
Se añadió 2-[(dietoxifosforil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (280 mg, 0,91 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (40 mg de dispersión al 60%, 1 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). Después de agitar durante media hora a temperatura ambiente, se añadió lentamente una disolución de 3,5-bis-(2-clorobencil)benzaldehído (420 mg, 1,09 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se paralizó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico ac. 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se combinó, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dejar una goma. La cromatografía sobre sílice, eluyendo con 20% de EtOAc en hexano, dio el éster etílico del ácido E-2-{2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)]-fenil}-vinil-tiazol-4-carboxílico (260 mg), RMN: δ_{H} (300MHz, DMSO-d_6): 1,25-1,35(3H,t); 4,25-4,35 (2H, q); 5,2 (4H, s); 6,69 (1H, s); 7,08 (2H, s); 7,34-7,45 (4H, m); 7,45-7,55 (3H, m); 7,55-7,65 (3H, m); 8,45 (1H, m).

El material de partida de 2-[(dietoxifosforil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo requerido se preparó según lo siguiente:



Se añadió gota a gota 2-(bromometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (460 mg, 1,85 mmoles), en tetrahidrofurano seco (2,5 ml), a fosfito de trietilo (2,5 ml, 2,46 g, 14,8 mmoles), en argón a una temperatura de 105°C. Al terminar la adición, la mezcla se calentó hasta 140°C, temperatura la cual se mantuvo durante una hora. El fosfito de trietilo se eliminó entonces a presión reducida, y el material resultante se cromatografió (sílice, EtOAc/hexano) para dar 2-[(dietoxifosforil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (300 mg), RMN: δ_{H} (300MHz, DMSO-d_6): 1,15-1,35 (9H, m); 3,95-4,12 (4H, m); 4,22-4,35 (2H, q); 8,43 (1H, s).

El material de partida de 2-(bromometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo requerido se preparó según lo siguiente:

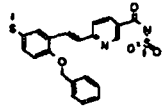
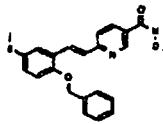
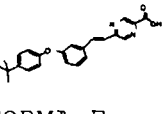
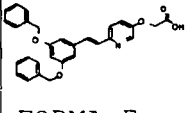


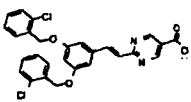
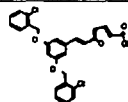
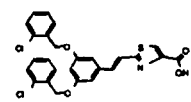
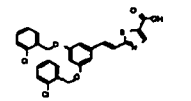
Se añadió N-bromosuccinimida (0,91 g, 5,1 mmoles) a una disolución de 2-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (0,8 g, 4,7 mmoles) en tetracloruro de carbono. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora mientras se iluminaba mediante una lámpara fotográfica. Después de eliminar el disolvente de la mezcla de reacción, el material resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó entonces, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La cromatografía sobre sílice, eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexano, dio 2-(bromometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (490 mg), RMN: δ_{H} (300MHz, DMSO-d_6): 1,20-1,38 (3H, t); 4,20-4,37 (2H, q); 5,05 (2H, s); 8,55 (1H, s).

Ejemplo N

Mediante métodos análogos a los descritos, también se obtuvieron los compuestos N₁₋₈ enumerados en la Tabla 3.

TABLA 3

N°	Estructura	Vía (Ejemplo)	MS	RMN
1	 <p>FORMA E</p>	I	455	δ_H (300MHz, CDCl ₃) 2,48 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,25 (s, CHCl ₃ +1 H), 7,33-7,48 (m, 7H), 7,57 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,26 (s, 1H).
2	 <p>FORMA E</p>	K esquema 5	407	δ_H (300MHz, DMSO-d ₆) 2,48 (s, 3H+DMSO), 3,72 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,30-7,53 (m, 7H), 7,68 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).
3	 <p>FORMA E</p>	A esquema 1	373	δ_H (300MHz, DMSO-d ₆) 1,2 (s, 9H), 7,0 (d, 3H), 7,4 (m, 6H), 7,8 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).
4 (Ej. ref.)	 <p>FORMA E</p>	L esquema 6	468	δ_H (300MHz, DMSO-d ₆) 4,80 (s, 2H), 5,12 (s, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,08-7,60 (m, 14H), 8,31 (s, 1H).

5	5		A esquema 1*		δ_H (300MHz, DMSO- d_6) 5,21 (4H, s), 6,72 (1H, s), 7,10 (2H, app s), 7,30-7,44 (5H, m), 7,44-7,55 (2H, m), 7,55-7,65 (2, m), 7,90-8,1 (1H, d), 9,14 (2H, m).
10		FORMA E			
15	6		M esquema 7 (mediante analogía con el ejemplo 8)		δ_H (300MHz, DMSO- d_6) 5,20 (4H, s), 6,62 (1H, s), 6,71 (1H, d), 6,97 (2H, d), 7,14 (1H, d), 7,26 (2H, m), 7,40 (4H, m), 7,52 (2H, m), 7,63 (2H, m).
20		FORMA E			
25					
30	7		M esquema 7 (mediante analogía con el ejemplo 8)	512 514	δ_H (300MHz, DMSO- d_6), 5,19 (4H, s), 6,68 (1H, s), 7,01 (2H, s), 7,31-7,45 (5, m), 7,45-7,58 (-2,5H, m), 7,58-7,69 (-2,5H, m), 7,87 (1H, s)
35		FORMA E			
40	8		M esquema 7** (descrito)	512	δ_H (300MHz, DMSO- d_6), 5,19 (4H, s), 6,72 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,55-7,68 (4H, m), 8,33 (1H, s).
45		FORMA E			
50	* Ejemplo 5 - material de partida (2-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo) preparado según J Het Chem 27 295 (1990).				
55	** 2 metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo, preparado como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4461-4465				

Se encontró que los compuestos A-I, J₁₋₁₂₇, K, L, M y N₁₋₈ tienen una actividad de al menos 40% de actividad a 10 μ m, cuando se ensayan en el ensayo de centelleo por proximidad de GLK/GLKRP, descrito más abajo.

Ensayo biológico*Ensayos*

Los efectos biológicos de los compuestos de la invención se pueden estudiar de la siguiente manera:

- (1) la actividad enzimática de GLK se puede medir incubando GLK, ATP y glucosa. La velocidad de formación del producto se puede determinar acoplado el ensayo a un sistema de G-6-P deshidrogenasa, NADP/NADPH, y midiendo el incremento de la densidad óptica a 340 nm (Matschinsky *et al* 1993).
- (2) Un ensayo de unión de GLK/GLKRP, para medir las interacciones de unión entre GLK y GLKRP. El método se puede usar para identificar compuestos que modulan GLK, modulando la interacción entre GLK y GLKRP. Se incuban GLKRP y GLK con una concentración inhibidora de F-6-P, opcionalmente en presencia de compuesto de ensayo, y se mide el grado de interacción entre GLK y GLKRP. Los compuestos que desplazan F-6-P, o de otra forma reducen la interacción de GLK/GLKRP, se detectarán mediante una disminución en la cantidad de complejo de GLK/GLKRP formado. Los compuestos que promueven la unión de F-6-P, o en cierto modo potencian la interacción de GLK/GLKRP, se detectarán mediante un incremento en la cantidad de complejo de GLK/GLKRP formado. Más abajo se describe un ejemplo específico de tal ensayo de unión.

Ensayo de centelleo por proximidad de GLK/GLKRP

Se usaron GLK y GLKRP humanos recombinantes para desarrollar un SPA (ensayo de centelleo por proximidad) de 96 pocillos de "mezcla y medida". (En la Figura 3 se da una representación esquemática del ensayo). Se incuban GLK (biotinilada) y GLKRP con perlas de SPA enlazadas a estreptavidina (Amersham), en presencia de una concentración inhibidora de [3H]F-6-P marcado radioactivamente (Amersham Custom Synthesis TRQ8689), dando una señal como se representa en la Figura 3. Los compuestos que desplazan el F-6-P, o en cierto modo destruyen la interacción de unión de GLK/GLKRP, provocarán que se pierda esta señal.

Se realizaron ensayos de unión a temperatura ambiente durante 2 horas. Las mezclas de reacción contenían 50 mM de Tris-HCl (pH = 7,5), 2 mM de ATP, 5 mM de MgCl₂, 0,5 mM de DTT, GLK biotinilada recombinante (0,1 mg), GLKRP recombinante (0,1 mg), 0,05 mCi de [3H]F-6-P (Amersham) para dar un volumen final de 100 µl. Tras la incubación, se determinó el grado de formación del complejo de GLK/GLKRP mediante la adición de 0,1 mg/pocillo de avidina enlazada a perlas de SPA (Amersham), y contando por centelleo en un aparato Packard TopCount NXT.

Se encontró que los compuestos ejemplificados, descritos anteriormente, tienen una actividad de al menos 40% de actividad a 10 µM cuando se ensayan en el ensayo de centelleo por proximidad de GLK/GLKRP.

- (3) Un ensayo de unión de F-6-P/GLKRP, para medir la interacción de unión entre GLKRP y F-6-P. Este método se puede usar para proporcionar una información adicional sobre el mecanismo de acción de los compuestos. Los compuestos identificados en el ensayo de unión de GLK/GLKRP pueden modular la interacción de GLK y GLKRP ya sea desplazando F-6-P o bien modificando la interacción de GLK/GLKRP en cierto modo. Por ejemplo, se sabe que las interacciones de proteína-proteína generalmente se producen mediante interacciones a través de múltiples sitios de unión. De este modo, es posible que un compuesto, que modifica la interacción entre GLK y GLKRP, pudiese actuar uniéndose a uno o más de los diversos sitios de unión diferentes.

El ensayo de unión de F-6-P/GLKRP identifica sólo aquellos compuestos que modulan la interacción de GLK y GLKRP desplazando F-6-P de su sitio de unión sobre GLKRP.

Se incubó GLKRP con compuesto de ensayo y con una concentración inhibidora de F-6-P, en presencia de GLK, y se mide el grado de interacción entre F-6-P y GLKRP. Los compuestos que desplazan la unión de F-6-P a GLKRP se pueden detectar mediante un cambio en la cantidad del complejo de GLKRP/F-6-P formado. Más abajo se describe un ejemplo específico de tal ensayo de unión.

Ensayo de centelleo por proximidad de F-6-P/GLKRP

Se usó GLKRP humana recombinante para desarrollar un ensayo de centelleo por proximidad, de 96 pocillos, de "mezcla y medida". (En la Figura 4 se proporciona una representación esquemática del ensayo). Se incubó GLKRP marcada con FLAG con perlas de SPA recubiertas de proteína A (Amersham), y con un anticuerpo anti-FLAG en presencia de una concentración inhibidora de [3H]F-6-P marcado radioactivamente. Se generó una señal como se representa en la Figura 4. Los compuestos que desplazan el F-6-P provocarán que se pierda esta señal. Una combinación de este ensayo y del ensayo de unión de GLK/GLKRP permitirá al observador identificar compuestos que destruyan la interacción de unión de GLK/GLKRP desplazando F-6-P.

Los ensayos de unión se realizaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Las mezclas de reacción contenían 50 mM de Tris-HCl (pH = 7,5), 2 mM de ATP, 5 mM de MgCl₂, 0,5 mM de DTT, GLKRP recombinante marcada con FLAG (0,1 mg), anticuerpo anti-FLAG M2 (0,2 mg) (IBI Kodak), 0,05 mCi de [3H]F-6-P (Amersham) para dar

un volumen final de 100 ml. Tras la incubación, se determinó el grado de formación del complejo de F-6-P/GLKRP, mediante adición de 0,1 mg/ pocillo de proteína A enlazada a perlas de SPA (Amersham), y contando mediante centelleo en un aparato Packard TopCount NXT.

5 Producción de GLK y GLKRP recombinantes

Preparación de ARNm

Se preparó ARNm total de hígado humano mediante homogeneización politrónica en 4 M de isotiocianato de guanidina, 2,5 mM de citrato, 0,5% de Sarkosyl, 100 mM de b-mercaptoetanol, seguido de la centrifugación a través de 5,7 M de CsCl, 25 mM de acetato de sodio a 135.000 g (max.), como se describe en Sambrook J., Fritsch EF. y Maniatis T., 1989.

El ARNm poli A⁺ se preparó directamente usando un kit de aislamiento de ARNm FastTrack™ (Invitrogen).

Amplificación mediante PCR de secuencias de ADNc de GLK y GLKRP

Se obtuvo ADNc de GLK y GLKRP humano mediante PCR a partir de ARNm hepático humano, usando técnicas ya consolidadas descritas en Sambrook, Fritsch y Maniatis, 1989. Se diseñaron cebadores para PCR según las secuencias de ADNc de GLK y GLKRP mostradas en Tanizawa *et al* 1991 y Bonthron, D.T. *et al* 1994 (más tarde corregido en Warner, J.P. 1995).

Clonación en vectores Bluescript II

Se clonó ADNc de GLK y GLKRP en *E. coli* usando pBluescript II, (Short *et al* 1998), un sistema de vector de clonación recombinante similar al empleado por Yanisch-Perron C. *et al* (1985), que comprende un replicón a base de colEI, que tiene un fragmento de ADN polilígar que contiene múltiples sitios de restricción únicos, flanqueado por secuencias promotoras de bacteriófago T3 y T7, un origen de replicación de fago filamentoso y un gen marcador de resistencia a ampicilina.

Transformaciones

Las transformaciones en *E. coli* se llevaron a cabo generalmente mediante electroporación. Se hicieron crecer cultivos de 400 mililitros de cepas DH5a o BL21 (DE3) en caldo L, hasta una OD 600 de 0,5, y se cosecharon mediante centrifugación a 2.000 g. Las células se lavaron dos veces en agua desionizada enfriada con hielo, se resuspendieron en 1 ml de glicerina al 10%, y se almacenaron en alícuotas a -70°C. Las mezclas de ligación se desalaron usando membranas de la serie Millipore V™ (0,0025 mm de tamaño de poro). Se incubaron 40 ml de células con 1 ml de mezcla de ligación o con ADN plasmídico, sobre hielo durante 10 minutos en cubetas de electroporación de 0,2 cm, y después se pulsaron usando un aparato Gene Pulser™ (BioRad) a 0,5 k Vcm⁻¹, 250 mF, 250 μ s. Los transformantes se seleccionaron en L-agar suplementado con tetraciclina a 10 mg/ml, o ampicilina a 100 mg/ml.

Expresión

GLK se expresó a partir del vector pTB375NBSE en células BL21 de *E. coli*, produciendo una proteína recombinante que contiene una etiqueta 6-His inmediatamente adyacente a la metionina N-terminal. Como alternativa, otro vector adecuado es pET21(+)DNA, Novagen, número de Cat. 697703. La etiqueta 6-His se usó para permitir la purificación de la proteína recombinante en una columna empaquetada con níquel-ácido nitrilotriacético-agarosa, adquirida de Qiagen (nº cat. 30250).

Se expresó GLKRP a partir del vector pFLAG CTC (IBI Kodak) en células BL21 de *E. coli*, produciendo una proteína recombinante que contiene una etiqueta FLAG C-terminal. La proteína se purificó inicialmente mediante intercambio iónico con DEAE-Sepharose, seguido de la utilización de la etiqueta FLAG para la purificación final en una columna de inmunoafinidad anti-FLAG M2, adquirida de Sigma Aldrich (nº cat. A1205).

Biotinilación de GLK

La GLK se biotiniló mediante reacción con éster N-hidroxisuccinimídico de biotinamidocaproato (biotina-NHS), adquirido de Sigma-Aldrich (nº cat. B2643). De forma breve, los grupos amino libres de la proteína diana (GLK) se hicieron reaccionar con biotina-NHS a una relación molar definida, formando enlaces de amida estables, dando como resultado un producto que contiene biotina enlazada covalentemente. El exceso de biotina-NHS no conjugada se eliminó del producto mediante diálisis. Específicamente, se añadieron 7,5 mg de GLK a 0,31 mg de biotina-NHS en 4 ml de 25 mM de HEPES, pH = 7,3, 0,15 M de KCl, 1 mM de ditiotretitol, 1 mM de EDTA, 1 mM de MgCl₂ (tampón A). Esta mezcla de reacción se dializó frente a 100 ml de tampón A que contiene otros 22 mg de biotina-NHS. Después de 4 horas, el exceso de biotina-NHS se eliminó mediante diálisis prolongada frente a tampón A.

ES 2 274 047 T3

Composiciones farmacéuticas

Lo siguiente ilustra formas representativas de dosificaciones farmacéuticas de la invención según se define aquí (denominándose el ingrediente activo "Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

5	(a) <u>Comprimido I</u>	<u>mg/comprimido</u>
	Compuesto X	100
10	Lactosa Ph. Eur.	182,75
	Croscarmelosa sódica	12,0
	Pasta de almidón de maíz (5% p/v de pasta)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0
15	(b) <u>Comprimido II</u>	<u>mg/comprimido</u>
	Compuesto X	50
20	Lactosa Ph. Eur.	223,75
	Croscarmelosa sódica	6,0
	Almidón de maíz	15,0
	Polivinilpirrolidona (5% p/v de pasta)	2,25
25	Estearato de magnesio	3,0
	(c) <u>Comprimido III</u>	<u>mg/comprimido</u>
30	Compuesto X	1,0
	Lactosa Ph. Eur.	93,25
	Croscarmelosa sódica	4,0
35	Pasta de almidón de maíz (5% p/v de pasta)	0,75
	Estearato de magnesio	1,0
40	(d) <u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
	Compuesto X	10
	Lactosa Ph. Eur.	488,5
45	Estearato de magnesio	1,5
	(e) <u>Inyección I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
50	Compuesto X	5,0% p/v
	Disolución 1 M de hidróxido sódico	15,0% p/v
	Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar pH hasta 7,6)	
	Polietilenglicol 400	4,5% p/v
55	Agua para inyección hasta 100%	
	(f) <u>Inyección II</u>	<u>(10 mg/ml)</u>
60	Compuesto X	1,0% p/v
	Fosfato sódico BP	3,6% p/v
	Disolución 0,1 M de hidróxido sódico	15,0% p/v
65	Agua para inyección hasta 100%	

ES 2 274 047 T3

	(g) <u>Inyección III</u>	(1 mg/ml, tamponado hasta pH 6)
5	Compuesto X	0,1% p/v
	Fosfato sódico BP	2,26% p/v
	Ácido cítrico	0,38% p/v
	Polietilenglicol 400	3,5% p/v
	Agua para inyección hasta 100%	
10		
	(h) <u>Aerosol I</u>	<u>mg/ml</u>
	Compuesto X	10,0
15	Trioleato de sorbitán	13,5
	Triclorofluorometano	910,0
	Diclorodifluorometano	490,0
20		
	(i) <u>Aerosol II</u>	<u>mg/ml</u>
	Compuesto X	0,2
25	Trioleato de sorbitán	0,27
	Triclorofluorometano	70,0
	Diclorodifluorometano	280,0
	Diclorotetrafluoroetano	1094,0
30		
	(j) <u>Aerosol III</u>	<u>mg/ml</u>
	Compuesto X	2,5
35	Trioleato de sorbitán	3,38
	Triclorofluorometano	67,5
	Diclorodifluorometano	1086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6
40		
	(k) <u>Aerosol IV</u>	<u>mg/ml</u>
	Compuesto X	2,5
45	Lecitina de soja	2,7
	Triclorofluorometano	67,5
	Diclorodifluorometano	1086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6
50		
	(l) <u>Ungüento</u>	<u>ml</u>
	Compuesto X	40 mg
55	Etanol	300 μ l
	Agua	300 μ l
	1-Dodecilazacicloheptan-2-ona	50 μ l
60	Propilenglicol	hasta 1 ml

Nota

- 65 Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) se pueden revestir entéricamente por medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un revestimiento de acetato-ftalato de celulosa. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) se pueden usar en conjunción con dispensadores estándares de aerosoles de dosis medidas, y los agentes de suspensión trioleato

de sorbitán y lecitina de soja se pueden sustituir por un agente de suspensión alternativo, tal como monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, polisorbato 80, oleato de poliglicerol o ácido oleico.

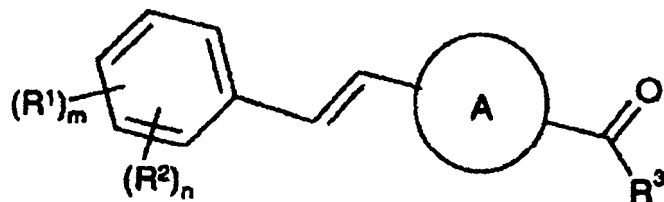
5 Referencias

- 1 Printz, R. L., Magnuson M. A. y Granner, D. K. (1993) *Annual Review of Nutrition* **13**, 463-96
- 2 DeFronzo, R. A. (1988) *Diabetes* **37**, 667-87
- 3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. y Passa, P. (1993) *New England Journal of Medicine* **328**, 697-702
- 4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. y Polonsky, K. S. (1996) *Annual Review of Physiology* **58**, 171-86
- 5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. y Shulman, G. I. (1996) *Journal of Clinical Investigation* **98**, 1755-61
- 6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Muñoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. y Barbetti, F. (2002) *Diabetes* **51**, 1240-6
- 7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. y Herold, K. C. (1998) *New England Journal of Medicine* **338**, 226-30
- 8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. y Dohm, G. L. (1995) *Hormone & Metabolic Research* **27**, 19-22
- 9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. y Connelly, S. (2001) *Diabetes* **50**, 2287-95
- 10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. y Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes* **50**, 622-9
- 11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. y Valera, A. (1996) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **93**, 7225-30
- 12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. y Guinovart, J. J. (1999) *Journal of Biological Chemistry* **274**, 31833-8
- 13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. y Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes Care* **24**, 1882-7
- 14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. y Blazquez, E. (2002) *Journal of Neurochemistry* **80**, 45-53
- 15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. y Levin, B. E. (2000) *Diabetes* **49**, 693-700
- 16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. y Blazquez, E. (2000) *Journal of Neurochemistry* **74**, 1848-57
- 17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. y Mobbs, C. V. (1999) *Diabetes* **48**, 1763-1772
- 18 Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H. y Pipeleers, D. G. (2001) *Diabetes* **50**, 1-11
- 19 Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* **25**
- 20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. y Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* **66**, 920-7
- 21 Mobbs, C. V., Kow, L. M. y Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism* **281**, E649-54
- 22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. y Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology* **276**, R1223-31
- 23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. y Ashford, M. L. (1997) *Nature* **390**, 521-5
- 24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. y Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* **3**, 757-8

- 25 **Levin, B. E. y Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Brain Research* 776, 146-53**
- 26 **Levin, B. E., Govek, E. K. y Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Brain Research* 808, 317-9**
- 5 27 **Levin, B. E., Brown, K. L. y Dunn-Meynell, A. A. (1996) *Brain Research* 739, 293-300**
- 28 **Rowe, I. C., Boden, P. R. y Ashford, M. L. (1996) *Journal of Physiology* 497, 365-77**
- 29 **Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. y Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* 37, 2475-82.**
- 10 30 **Kurata, K., Fujimoto, K. y Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* 38, 46-51**
- 31 **Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. y Fukagawa, K. (1986) *Physiology & Behavior* 37, 615-20**

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, en la
5 preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de diabetes y obesidad:



Fórmula (I)

en la que

20 A es un anillo heterocíclico aromático monocíclico que contiene entre 5-6 átomos, de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede estar, excepto que se especifique de otro modo, enlazado a través de carbono o nitrógeno;

m es 0, 1 ó 2;

25 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y $n + m > 0$;

30 cada R¹ se selecciona independientemente de OH, $-(CH_2)_{1-4}OH$, $-CH_{3-a}F_a$, $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$, $-OCH_{3-a}F_a$, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, NO₂, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N-di-(alquilo C₁₋₄), CN, formilo, fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R² es el grupo Y-X-

35 en la que cada X es un grupo enlazante seleccionado independientemente de:

40 -Z-, -O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁷)-Z-, -N(R⁷)SO₂-Z-, -SO₂N(R⁷)-Z-, $-(CH_2)_{1-4}$ -, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R⁷)CO-Z-, -CON(R⁷)-Z-, -C(O)N(R⁷)S(O)₂-Z-, -S(O)₂N(R⁷)C(O)-Z-, -C(O)-Z- o un enlace directo;

cada Z es independientemente un enlace directo, alqueno C₂₋₆ o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^7)_2-(CH_2)_q$;

45 cada Y se selecciona independientemente de aril-Z¹-, heterociclil-Z¹-, cicloalquil C₃₋₇-Z¹-, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ o $-CH(OH)CH_{3-a}F_a$; en la que cada Y está opcionalmente sustituido de forma independiente con hasta 3 grupos R⁴;

50 cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, $-CH_{3-a}F_a$, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, OH o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o -C(O)O-alquilo C₁₋₆, o R⁵-X¹-, en el que X¹ es independientemente como se define en X anteriormente, y R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, $-CH_{3-a}F_a$, fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₇; y R⁵ está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, $-CH_{3-a}F_a$, CN, NO₂, NH₂, COOH, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆, en la que cada anillo fenilo, naftilo o heterociclilo en R⁵ está opcionalmente sustituido con halo, $CH_{3-a}F_a$, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ o OH;

cada Z¹ es independientemente un enlace directo, alqueno C₂₋₆ o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q$;

60 R³ se selecciona de OH, -O-alquilo C₁₋₆ o NHR⁶;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_{0-3}OH$;

R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄;

65 cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

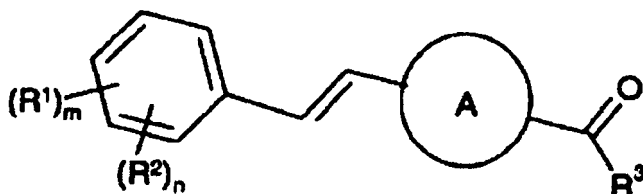
p es un número entero entre 0 y 2;

q es un número entero entre 0 y 2;

y $p + q < 4$.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de diabetes y obesidad.

3. Un compuesto de la fórmula (Ib) o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo.



Fórmula (I)

en la que

A es un anillo heterocíclico aromático monocíclico que contiene entre 5-6 átomos, de los cuales al menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre o oxígeno, que puede estar, excepto que se especifique de otro modo, enlazado a través de carbono o nitrógeno;

m es 0 ó 1;

n es 1 ó 2;

cada R¹ se selecciona independientemente de OH, $-(CH_2)_{1-4}OH$, $-CH_{3-a}F_a$, $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$, $-OCH_{3-a}F_a$, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, NO₂, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N-di-(alquilo C₁₋₄), CN, formilo, fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R² es el grupo Y-X-

en el que cada X es un grupo enlazante seleccionado independientemente de: -Z-, -O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁷)-Z-, -N(R⁷)SO₂-Z-, -SO₂N(R⁷)-Z-, $-(CH_2)_{1-4}-$, -CH=CH-Z-, -C°C-Z-, -N(R⁷)CO-Z-, -CON(R⁷)-Z-, -C(O)N(R⁷)S(O)₂-Z-, -S(O)₂N(R⁷)C(O)-Z-, -C(O)-Z- o un enlace directo;

cada Z es, independientemente, un enlace directo, alquenileno C₂₋₆ o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^7)_2-(CH_2)_q-$;

cada Y se selecciona independientemente de aril-Z¹-, heterociclil-Z¹-, cicloalquilo C₃₋₇-Z¹-, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ o -CH(OH)CH_{3-a}F_a; en el que cada Y está opcionalmente sustituido de forma independiente con hasta 3 grupos R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, $-CH_{3-a}F_a$, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, OH o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o -C(O)O-alquilo C₁₋₆, o R⁵-X¹-, en el que X¹ es, independientemente, como se define en X anteriormente, y R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, $-CH_{3-a}F_a$, fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₇; y R⁵ está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, $-CH_{3-a}F_a$, CN, NO₂, NH₂, COOH, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆, en los que cada anillo fenilo, naftilo o heterociclilo en R⁵ está opcionalmente sustituido con halo, $CH_{3-a}F_a$, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ o OH;

cada Z¹ es, independientemente, un enlace directo, alquenileno C₂₋₆ o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$;

R³ se selecciona de OH, -O-alquilo C₁₋₆ o NHR⁶;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_{0-3}OH$;

R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄;

cada a es, independientemente, 1, 2 ó 3;

p es un número entero entre 0 y 2;

q es un número entero entre 0 y 2;

5 y $p + q < 4$.

con la condición de que:

- 10 (i) cuando m es 1 ó 2 y n es 0, R^3 es OH o -O-alquilo C_{1-6} , entonces R^1 es distinto de OH, CN, halo, metilo, amino o nitro;
- (ii) cuando m = 0, n = 1, X es -O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(CH₃)-, -N(CH₃)-CH₂- o -C(O)-NH-, R^3 es OH o -O-alquilo C_{1-6} , entonces Y no puede ser alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con alquilo C_{1-6} ;
- 15 (iii) cuando m es 0 o m es 1 y R^1 es NO₂, R^3 es OH o -O-alquilo C_{1-6} , entonces, cuando n es 2, $(R^2)_n$ no puede ser di-alquil C_{1-6} -O- o alquil C_{1-6} -O-alquenil C_{1-6} -O-, y, cuando n es 3, $(R^2)_n$ no puede ser tri-alquil C_{1-6} -O-;
- 20 (iv) cuando A es piridilo, m es 0 o m es 1 y R^1 es halo, n es 1 y R^2 es fenilo, fenil-CH₂-O- o piridil-NH-, entonces R^3 no puede ser OH o -O-alquilo C_{1-6} ;
- (v) cuando A es piridilo, R^3 es OH, m es 0, n es 2 y uno de los grupos R^2 es fenil-CH₂-O-, entonces el otro grupo R^2 debe de ser distinto de CH₃-S- o CH₃-SO₂-;
- 25 (vi) cuando A es pirazinilo, m = 0, n = 1, R^2 está en la posición 2 y es fenil-CH₂-O-, entonces R^3 no puede ser OH o NH₂;
- (vii) cuando A es 2-pirid-4-ona, m = 1 y R^1 es NO₂, n = 1, R^2 está en la posición 2 y es fenil-CH₂-O-, entonces R^3 no puede ser OH; y
- 30 (viii) cuando A-CO- R^3 es 4-carboxitiazolilo, m=n=1 y R^1 = metoxi, entonces R^2 no es -O-CH₂-CH=CH₂.

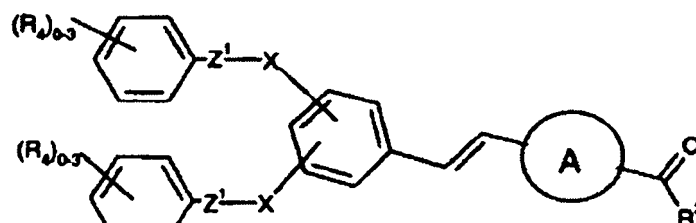
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que n + m es 2 y los grupos R^1 y/o R^2 están sustituidos en las posiciones 2 y 5.

35 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que cada R^1 se selecciona independientemente de OH, CH_{3-a}F_a, OCH_{3-a}F_a, halo, alquilo C_{1-6} , NO₂ o heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} .

40 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que cada R^2 es el grupo Y-X-, cada X se selecciona independientemente de -O-Z-, -C(O)O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z-, -SO₂NH-Z-, -(CH₂)₁₋₄-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -CON(R⁶)-Z- o un enlace directo, Y se selecciona independientemente de aril-Z¹-, heterocíclico-Z¹-, cicloalquil C_{3-7} -Z¹-, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o -CH(OH)CH_{3-a}F_a, y cada Y está, opcionalmente, sustituido con R^4 .

45 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que cada R^4 se selecciona independientemente de halo, -CH_{3-a}F_a, -OCH_{3-a}F_a, CN, NO₂, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -COOH, (CH₂)₁₋₃COOH, -(CH₂)₀₋₃COOH, C(O)fenilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-fenilo, SO₂NH₂, SO₂-alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o -C(O)O-alquilo C_{1-6} .

50 8. Un compuesto según la reivindicación 3, que es un compuesto de Fórmula (II)

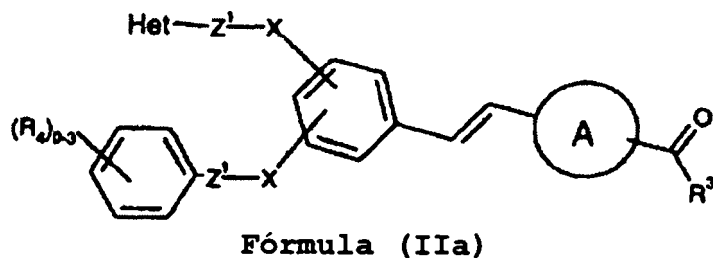


Fórmula (II)

en la que:

65 A, X, Z¹, R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 3; o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo.

9. Un compuesto según la reivindicación 3, que es un compuesto de Fórmula (IIa)

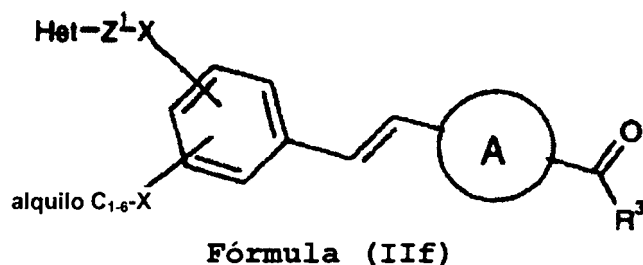


en la que:

Het es un heterociclilo monocíclico, opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R⁴ y, A, X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 3;

o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 3, que es un compuesto de Fórmula (IIb)



en la que:

Het es un heterociclilo monocíclico,

los grupos Het y alquilo C₁-₆ están opcionalmente sustituidos de forma independiente con entre 1 y 3 grupos seleccionados de R⁴;

el grupo alquilo C₁-₆ contiene opcionalmente un doble enlace; y

A, X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 3;

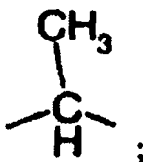
o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que:

X se selecciona independientemente de: -O-Z-, SO₂N(R⁶)-Z- o -N(R⁶)-Z-;

Z es un enlace directo o -CH₂-;

Z¹ se selecciona de un enlace directo, -CH₂-, -(CH₂)₂- o



y

R³ es como se define anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, en el que A se selecciona de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furanilo o tiazolilo.

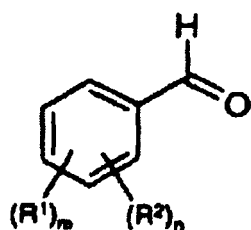
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, según la reivindicación 1, para uso como un medicamento, con la condición de que

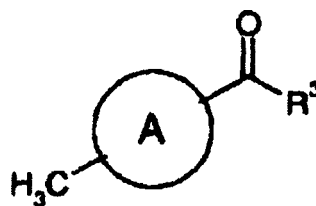
- (i) cuando A es piridilo o tiazolilo, m es 1 ó 2 y n es 0, R³ es OH o -O-alquilo C₁₋₆, entonces R¹ es distinto de halo, amino o nitro;
- (ii) cuando A es piridilo, m = 0, n = 1, X es -N(CH₃)- o -N(CH₃)-CH₂-, R³ es OH, entonces Y no puede ser metilo;
- (iii) cuando A es tiazolilo, m es 0, R³ es OH, entonces cuando n es 2, (R²)_n no puede ser di-alquil C₁₋₆-O- o alquil C₁₋₆-O-alqueno C₁₋₆-O-, y, cuando n es 3, (R²)_n no puede ser tri-alquil C₁₋₆-O-;
- (iv) cuando A es piridilo, m es 0 o m es 1 y R¹ es halo, n es 1 y R² es fenil-CH₂-O-, entonces R³ no puede ser OH; y
- (v) cuando A es piridilo, R³ es OH, m es 0, n es 2 y uno de los grupos R² es fenil-CH₂-O-, entonces el otro grupo R² debe de ser distinto de CH₃-S- o CH₃-SO₂-.
- (vi) cuando A es 4-carboxitiazolilo, m=n=1 y R¹ = metoxi, entonces R² no es -O-CH₂, -CH=CH₂.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que comprende:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIIa) con un compuesto de Fórmula (IIIb),

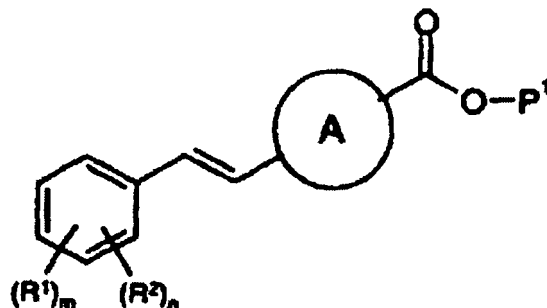


Fórmula (IIIa)



Fórmula (IIIb)

- (b) para compuestos de Fórmula (I) en la que R³ es hidrógeno, desproteger un compuesto de Fórmula (IIIc),



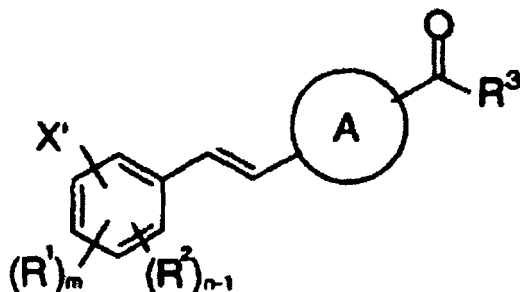
Fórmula (IIIc)

en la que P¹ es un grupo protector;

(c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIIId) con un compuesto de Fórmula (IIIe),

Y-X''

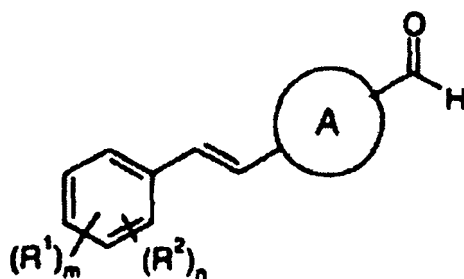
Fórmula (IIIId)



Fórmula (IIIe)

en las que X' y X'' comprenden grupos que, cuando se hacen reaccionar juntos, forman el grupo X;

- (d) para un compuesto de Fórmula (I) en la que X o X¹ es -SO-Z- o -SO₂-Z-, oxidar el compuesto correspondiente de Fórmula (I), en la que X o X¹ es respectivamente -S-Z; o
- (e) para un compuesto de Fórmula (I) en la que R³ es NHR⁶, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIIId) con un compuesto de Fórmula (IIIg),



Fórmula (IIIIf)

H₂N-R⁶

Fórmula (IIIg)

y después, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
- ii) eliminar cualquiera de los grupos protectores;
- iii) formar una sal, un éster hidrolizable *in vivo* o un solvato del mismo.