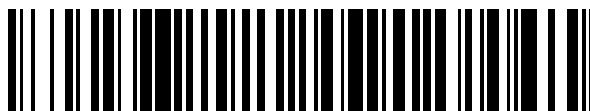


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 191**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2009 E 09756204 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2358717**

54 Título: **Aminotetrahidropiranos como inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV para el tratamiento o prevención de diabetes**

30 Prioridad:

13.11.2008 US 199179 P

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**BIFTU, TESFAYE;
CHEN, PING;
COX, JASON M. y
WEBER, ANN E.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 191 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aminotetrahidropiranos como inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV para el tratamiento o prevención de diabetes

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos aminotetrahidropiranos sustituidos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("inhibidores de DPP-4") y que son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las que está implicada la enzima dipeptidil peptidasa-IV, tales como diabetes y particularmente diabetes tipo 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos compuestos y composiciones para su uso en la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las que está implicada la enzima dipeptidil peptidasa-IV.

Antecedentes de la invención

10 Diabetes se refiere a un proceso patológico derivado de múltiples factores causantes y caracterizado por niveles elevados de glucosa en plasma o hiperglucemia en estado en ayunas o después de la administración de glucosa durante un ensayo oral de tolerancia a glucosa. La hiperglucemia persistente o no controlada está asociada con morbilidad y mortalidad aumentada y prematura. A menudo la homeostasis anormal de la glucosa está asociada tanto directa como indirectamente con alteraciones del metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas y otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas. Por lo tanto, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 están en riesgo especialmente aumentado de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo cardiopatía coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de lípidos y la hipertensión son críticamente importantes en la gestión y tratamiento clínico de la diabetes mellitus.

20 Existen dos formas generalmente reconocidas de diabetes. En la diabetes tipo 1, o diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. En diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), los pacientes a menudo tienen niveles de insulina en plasma que son iguales o incluso elevados en comparación con sujetos no diabéticos; sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulador de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los tejidos principales sensibles a insulina, que son el músculo, el hígado y los tejidos adiposos, y los niveles de insulina en plasma, aunque elevados, son insuficientes para superar la pronunciada resistencia a la insulina.

25 La resistencia a la insulina no se debe principalmente a una cantidad disminuida de receptores de insulina sino a un defecto posterior a la unión al receptor de insulina que aún no está comprendido. Esta resistencia a la capacidad de respuesta a la insulina provoca una activación insuficiente por parte de la insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo y una represión inadecuada por parte de la insulina de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado.

30 Los tratamientos disponibles para diabetes tipo 2, que no han cambiado sustancialmente en muchos años, tienen limitaciones reconocidas. Aunque el ejercicio físico y reducciones en la ingesta de calorías en la dieta mejorarán drásticamente el estado diabético, el cumplimiento con este tratamiento es muy bajo a causa de los estilos de vida sedentarios firmemente arraigados y el exceso de consumo de alimento, especialmente de alimentos que contienen elevadas cantidades de grasas saturadas. El aumento del nivel de insulina en plasma por administración de sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida y glipizida) o meglitinida, que estimulan a las células β pancreáticas para secretar más insulina, y/o por inyección de insulina cuando las sulfonilureas o la meglitinida se vuelven ineficaces, puede provocar concentraciones de insulina suficientemente elevadas para estimular a los tejidos muy resistentes a insulina. Sin embargo, pueden provocarse niveles peligrosamente bajos de glucosa en plasma por la administración de insulina o secretagogos de insulina (sulfonilureas o meglitinida), y puede aparecer un nivel aumentado de resistencia a la insulina debido a los niveles incluso mayores de insulina en plasma. Las biguanidas aumentan la sensibilidad a insulina provocan cierta corrección de la hiperglucemia. Sin embargo, las dos biguanidas, fenformina y metformina, pueden inducir acidosis láctica y náuseas/diarrea. La metformina tiene menos efectos secundarios que la fenformina y se prescribe a menudo para el tratamiento de diabetes tipo 2.

35 Los glitazonas (es decir 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) constituyen una clase adicional de compuestos con potencial para mejorar muchos síntomas de la diabetes tipo 2. Estos agentes aumentan sustancialmente la sensibilidad a insulina en músculo, hígado y tejido adiposo en varios modelos animales de diabetes tipo 2 provocando una corrección parcial o completa de los elevados niveles en plasma de glucosa sin aparición de hipoglucemia. Las glitazonas que están actualmente comercializadas son agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR), principalmente el subtipo PPAR-gamma. En general se cree que el agonismo PPAR-gamma es responsable de la sensibilización mejorada a insulina que se observa con las glitazonas. Agonistas más recientes de PPAR que se están ensayando para el tratamiento de diabetes tipo 2 son agonistas del subtipo alfa, gamma o delta, o una combinación de éstos, y en muchos casos son químicamente diferentes de las glitazonas (es decir, no son tiazolidinonas en su estructura). Ha aparecido graves efectos secundarios (por ejemplo, toxicidad hepática) con algunas de las glitazonas, tales como troglitazona.

Aún están en investigación procedimientos adicionales para tratar la enfermedad. Nuevos enfoques bioquímicos que se han introducido recientemente o están aún en desarrollo incluyen inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), miméticos de GLP-1 (por ejemplo, exenatida y liraglutida), antagonistas del receptor de glucagón, activadores de glucoquinasa, y agonistas de GPR-119.

5 Compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("DPP-4") también se han encontrado útiles para el tratamiento de la diabetes, particularmente diabetes tipo 2 [Véase el documento WO 97/40832; documento WO 98/19998; patente de Estados Unidos nº 5.939.560; patente de Estados Unidos nº 6.303.661; patente de Estados Unidos nº 6.699.871; patente de Estados Unidos nº 6.166.063; Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 1163-1166 (1996); Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 2745-2748 (1996); D. J. Drucker en Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87-100 (2003); K. Augustyns, y col., Exp. Opin. Ther. Patents, 13: 499-510 (2003); Ann E. Weber, J. Med. Chem., 47: 4135-4141 (2004); J. J. Holst, Exp. Opin. Emerg. Drugs, 9: 155-166 (2004); D. Kim, y col., J. Med. Chem., 48: 141-151 (2005); K. Augustyns, Exp. Opin. Ther. Patents, 15: 1387-1407 (2005); H.-U. Demuth en Biochim. Biophys. Acta, 1751: 33-44 (2005); y R. Mentlein, Exp. Opin. Invest. Drugs, 14: 57-64 (2005).

15 Otras publicaciones de patente que desvelan inhibidores de DPP-4 útiles para el tratamiento de la diabetes son las siguientes: WO 2006/009886 (26 de enero de 2006); WO 2006/039325 (13 de abril de 2006); WO 2006/058064 (1 de junio de 2006); WO 2006/127530 (30 de noviembre de 2006); WO 2007/024993 (1 de marzo de 2007); WO 2007/070434 (21 de junio de 2007); WO 2007/087231 (2 de agosto de 2007); WO 07/097931 (30 de agosto de 2007); WO 07/126745 (8 de noviembre de 2007); WO 07/136603 (29 de noviembre de 2007); y WO 08/060488 (22 de mayo de 2008).

20 La utilidad de los inhibidores de DPP-4 en el tratamiento de diabetes tipo 2 se basa en el hecho de que DPP-4 *in vivo* inactiva fácilmente el péptido-1 tipo glucagón (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP). GLP-1 y GIP son incretinas y se producen cuando se consume alimento. Las incretinas estimulan la producción de insulina. La inhibición de DPP-4 conduce a una inactivación disminuida de las incretinas, y esto a su vez provoca una eficacia aumentada de las incretinas en la estimulación de la producción de insulina por el páncreas. La inhibición de DPP-4 por lo tanto provoca un nivel aumentado de insulina sérica. De forma ventajosa, como las incretinas se producen por el organismo solamente cuando se consume alimento, no se espera que la inhibición de DPP-4 aumente el nivel de insulina en momentos inapropiados, tales como entre comidas, que puede conducir a un niveles excesivamente bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Por lo tanto se espera que la inhibición de DPP-4 aumente el nivel de insulina sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, que es un efecto secundario peligroso asociado con el uso de secretagogos de insulina.

25 Los inhibidores de DPP-4 también pueden tener otras utilidades terapéuticas, como se analiza en el presente documento. Se necesitan nuevos compuestos de modo que puedan hallarse inhibidores mejorados de DPP-4 para el tratamiento de la diabetes y potencialmente otras enfermedades y afecciones. En particular, existe la necesidad de inhibidores de DPP-4 que sean selectivos sobre otros miembros de la familia de serina peptidasas que incluyen proline dipeptidasa de células quiescentes (QPP), DPP8, y DPP9 [véase G. Lankas, y col., "Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibition for the Treatment of Type 2 Diabetes: Potential Importance of Selectivity Over Dipeptidyl Peptidasas 8 and 9," Diabetes, 54: 2988-2994 (2005); N.S. Kang, y col., "Docking-based 3D-QSAR study for selectivity of DPP4, DPP8, and DPP9 inhibitors," Bioorg. Med. Chem. Lett., 17: 3716-3721 (2007)].

30 El potencial terapéutico de los inhibidores de DPP-4 para el tratamiento de diabetes tipo 2 se analiza por (i) D.J. Drucker, Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87-100 (2003); (ii) K. Augustyns, y col., Exp. Opin. Ther. Patents, 13: 499-510 (2003); (iii) J. J. Holst, Exp. Opin. Emerg. Drugs, 9: 155-166 (2004); (iv) H.-U. Demuth, y col., Biochim. Biophys. Acta, 1751: 33-44 (2005); (v) R. Mentlein, Exp. Opin. Invest. Drugs, 14: 57-64 (2005); (vi) K. Augustyns, "Inhibitors of proline-specific dipeptidyl peptidasas: DPP IV inhibitors as a novel approach for the treatment of Type 2 diabetes," Exp. Opin. Ther. Patents, 15: 1387-1407 (2005); (vii) D.J. Drucker y M.A. Nauck, "The incretin system: GLP-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes," The Lancet, 368: 1696-1705 (2006); (viii) T.W. von Geldern y J.M. Trevillyan, "The Next Big Thing" en Diabetes: Clinical Progress on DPP-IV Inhibitors," Drug Dev. Res., 67: 627-642 (2006); (ix) B.D. Green y col., "Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity as a therapy of Type 2 diabetes," Exp. Opin. Emerging Drugs, 11: 525-539 (2006); (x) J.J. Holst y C.F. Deacon, "New Horizons in Diabetes Therapy," Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem., 7: 49-55 (2007); (xi) R.K. Campbell, "Rationale for Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: a New Class of Oral Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus," Ann. Pharmacother., 41: 51-60 (2007); (xii) Z. Pei, "From the bench to the bedside: Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a new class of oral anti hyperglycemic agents," Curr. Opin. Drug Discovery Development, 11: 512-532 (2008); y (xiii) J.J. Holst, y col., "Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis, and diabetes, Trends in Molecular Medicine, 14: 161-168 (2008). Los inhibidores específicos de DPP-4 ya aprobados o en investigación clínica para el tratamiento de diabetes tipo 2 incluyen sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, carmegliptina, melogliptina, y dutogliptina.

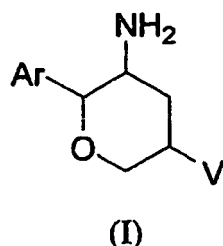
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos 3-aminotetrahidropiranos sustituidos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("inhibidores de DPP-4") y que son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las que está implicada la enzima dipeptidil peptidasa-IV, tales como diabetes y particularmente diabetes tipo 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos

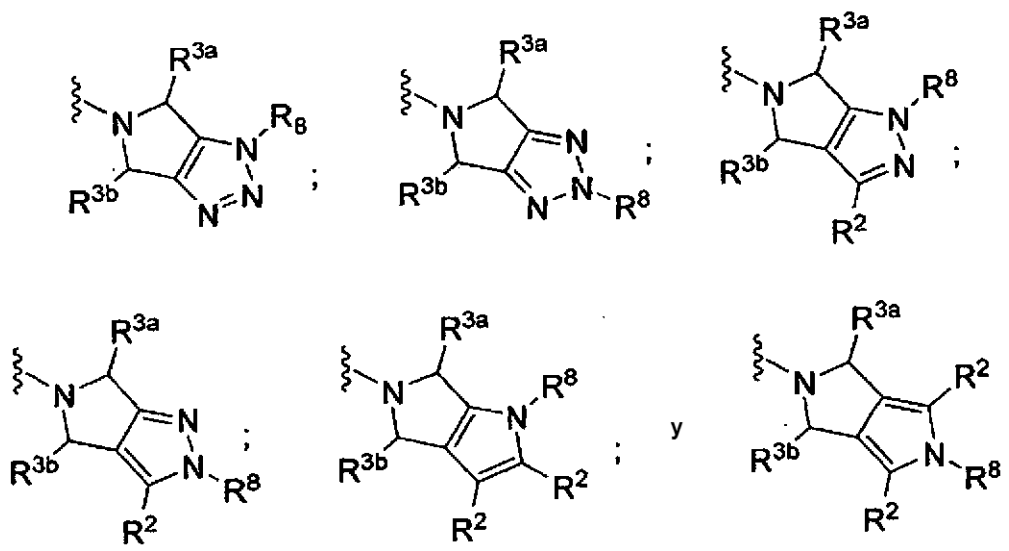
compuestos y composiciones para su uso en la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las que está implicada la enzima dipeptidil peptidasa-IV.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos 3-aminotetrahidropiranos sustituidos que son útiles como inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV. Los compuestos de la presente invención se describen por la fórmula estructural I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que V está seleccionado entre el grupo que consiste en:



10 Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes R^1 ; cada R^1 está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en:

15 halógeno,
 ciano,
 hidroxilo,
 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, y
 alcoxi C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

cada R^2 está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en

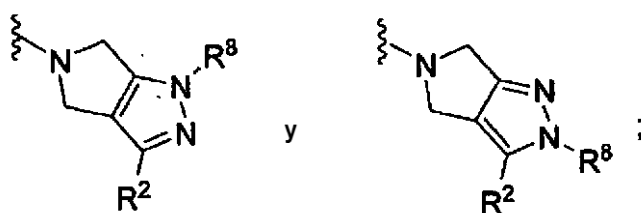
20 hidrógeno,
 halógeno,
 ciano,
 alcoxi C_{1-10} , en el que el alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxilo,
 alquilo C_{1-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxilo,
 25 alqueno C_{2-10} , en el que el alqueno está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxilo,
 $(CH_2)_n$ -arilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CO_2H , alquinoxicarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} seleccionados independientemente, en los que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor,
 30 $(CH_2)_n$ -heteroarilo, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CO_2H , alquinoxicarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6}

- 5 y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor,
 (CH₂)_n-heterociclilo, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
 seleccionados independientemente entre oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CO₂H, alquiloalcarbonilo C₁₋₆,
 alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de
 flúor,
 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, en el que cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
 seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CO₂H, alquiloalcarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆
 y alcoxi C₁₋₆, en el que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor,
 (CH₂)_n-COOH,
 10 (CH₂)_n-COO-alquilo C₁₋₆,
 (CH₂)_n-NR⁴R⁵,
 (CH₂)_n-CONR⁴R⁵,
 (CH₂)_n-OCONR⁴R⁵,
 (CH₂)_n-SO₂NR⁴R⁵,
 15 (CH₂)_n-SO₂R⁶,
 (CH₂)_n-NR⁷SO₂R⁶,
 (CH₂)_n-NR⁷CONR⁴R⁵,
 (CH₂)_n-NR⁷COR⁷ y
 (CH₂)_n-NR⁷CO₂R⁶;
- 20 en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) individual en (CH₂)_n está opcionalmente sustituido con uno
 a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, en el que alquilo
 y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor;
 cada uno de R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a cinco
 átomos de flúor;
- 25 cada uno de R⁴ y R⁵ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en
- hidrógeno,
 (CH₂)_m-fenilo,
 (CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₆, y
 alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados
 30 independientemente entre flúor e hidroxilo y en el que el fenilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con
 uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en
 el que el alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor;
 o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre
 azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente
 35 sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆
 y alcoxi C₁₋₆, en los que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor;
 cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₆, en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco
 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxilo;
- 40 R⁷ es hidrógeno o R⁶;
 R⁸ está seleccionado entre el grupo que consiste en:
- SO₂alquilo C₁₋₆,
 - SO₂cicloalquilo C₃₋₆,
 - SO₂-arilo,
 - SO₂-heteroarilo,
- 45 en el que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor y en el que
 el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CO₂H, alquiloalcarbonilo C₁₋₆,
 alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos
 de flúor;
- 50 cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3; y
 cada m es independientemente 0, 1 o 2.

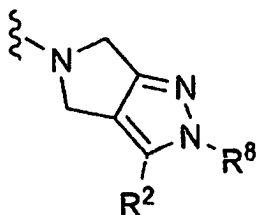
En una realización de los compuestos de la presente invención, Ar está opcionalmente sustituido con de uno a tres
 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo,
 trifluorometilo y trifluorometoxi. En una clase de esta realización, Ar es 2,5-difluorofenilo o 2,4,5-trifluorofenilo.

- 55 En una segunda realización de los compuestos de la presente invención, R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno.

En una tercera realización de los compuestos de la presente invención, V está seleccionado entre el grupo que
 consiste en:



en las que R^2 y R^8 son como se han definido anteriormente. En una clase de esta realización, R^2 es hidrógeno. En otras clases de esta tercera realización, V es



5 En una subclase de esta clase, R^2 es hidrógeno.

En todas las realizaciones de los compuestos de la presente invención, R^8 está seleccionado entre el grupo que consiste en:

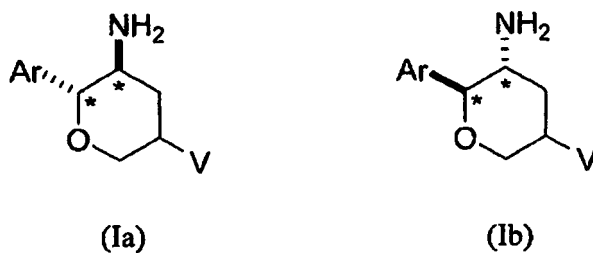
- 10
- SO_2 alquilo C_{1-6} ,
 - SO_2 cicloalquilo C_{3-6} ,
 - SO_2 -arilo y
 - SO_2 -heteroarilo;

15 en las que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor y en las que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CO_2H , alquilo, alquilo carbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor. En una clase de esta

cuarta realización, R^8 es $-SO_2$ alquilo C_{1-6} o $-SO_2$ cicloalquilo C_{3-6} , en los que el alquilo y el cicloalquilo están

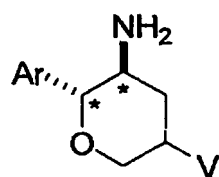
opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor.

20 En una quinta realización de los compuestos de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmulas estructurales la y lb de la configuración estereoquímica deseada que tienen una orientación *trans* de los sustituyentes Ar y NH_2 en los dos átomos de carbono de tetrahidropirano estereogénicos marcados con un *:



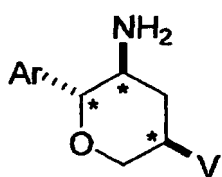
en las que Ar y V son como se han descrito anteriormente.

25 En una clase de esta quinta realización, se proporcionan compuestos de fórmula estructural la de la configuración estereoquímica absoluta que tiene una orientación *trans* de los sustituyentes Ar y NH_2 en los dos átomos de carbono de tetrahidropirano estereogénicos marcados con un *:

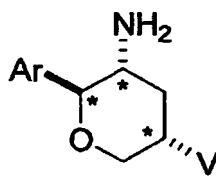


(Ia)

5 En una segunda clase de esta quinta realización, se proporcionan compuestos de fórmulas estructurales Ic e Id de la configuración estereoquímica indicada que tiene una orientación *trans* de los sustituyentes Ar y NH₂, una orientación *trans* de los sustituyentes Ar y V y una orientación *cis* de los sustituyentes NH₂ y V en los tres átomos de carbono de tetrahidropirano estereogénicos marcados con un *:

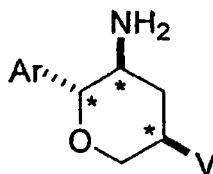


(Ic)



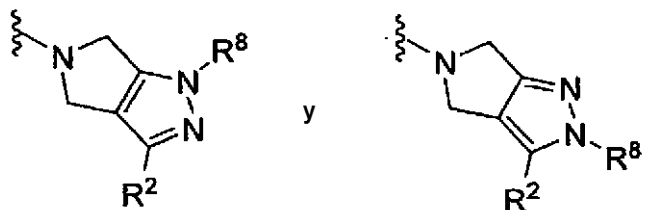
(Id)

10 En una subclase de esta clase, se proporcionan compuestos de fórmula estructural Ic of la configuración estereoquímica absoluta indicada que tienen una orientación *trans* de los sustituyentes Ar y NH₂, una orientación *trans* de los sustituyentes Ar y V y una orientación *cis* de los sustituyentes NH₂ y V en los tres átomos de carbono de tetrahidropirano estereogénicos marcados con un *:



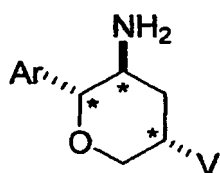
(Ic)

En una subclase de esta subclase, V está seleccionado entre el grupo que consiste en:

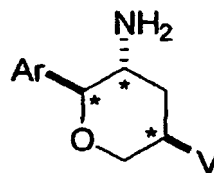


15 en las que R² y R⁸ son como se han definido anteriormente. En una subclase de esta subclase, R² es hidrógeno y R⁸ es -SO₂alquilo C₁₋₆ o -SO₂cicloalquilo C₃₋₆, en los que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor.

20 En una tercera clase de esta quinta realización, se proporcionan compuestos de fórmulas estructurales Ie e If de la configuración estereoquímica indicada que tienen una orientación *trans* de los sustituyentes Ar y NH₂, una orientación *cis* de los sustituyentes Ar y V y una orientación *trans* de los sustituyentes NH₂ y V en los tres átomos de carbono de tetrahidropirano estereogénicos marcados con un *:

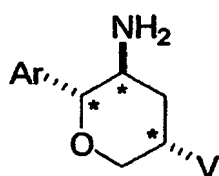


(Ie)



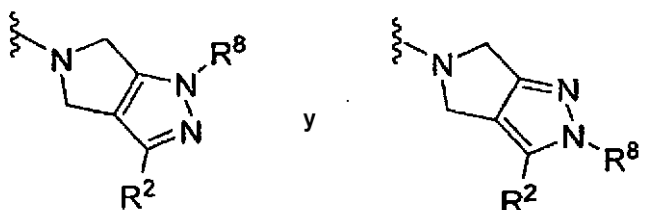
(If)

- 5 En una subclase de esta clase, se proporcionan compuestos de fórmula estructural Ie de la configuración estereoquímica absoluta indicada que tienen una orientación *trans* de los sustituyentes Ar y NH₂, una orientación *cis* de los sustituyentes Ar y V, y una orientación *trans* de los sustituyentes NH₂ y V en los tres átomos de carbono de tetrahidropirano estereogénicos marcados con un *:



(Ie)

En una subclase de esta subclase, V está seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 10 en las que R² y R⁸ son como se han definido anteriormente. En una subclase de esta subclase, R² es hidrógeno, y R⁸ es -SO₂alquilo C₁₋₆ o -SO₂cicloalquilo C₃₋₆, en los que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor.

En una sexta realización de los compuestos de la presente invención, cada R² está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en

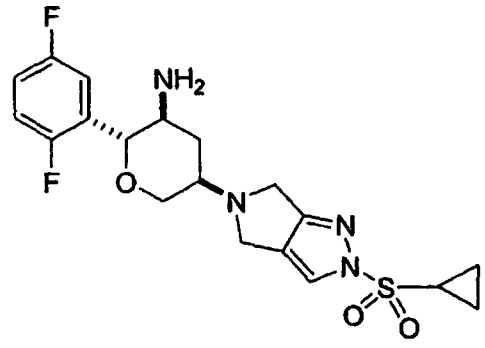
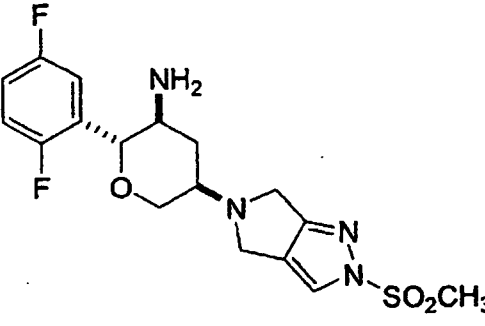
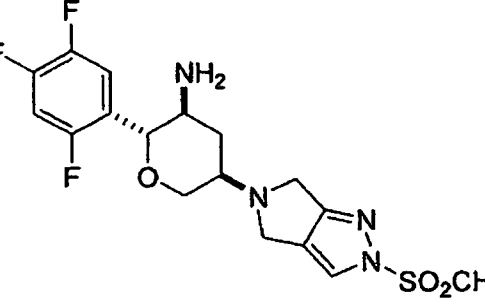
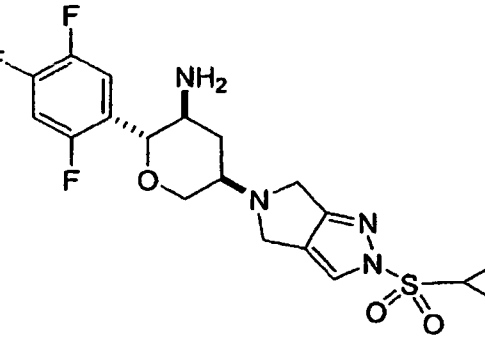
hidrógeno;

- 15 alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; y

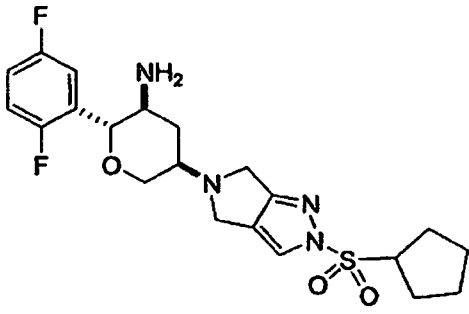
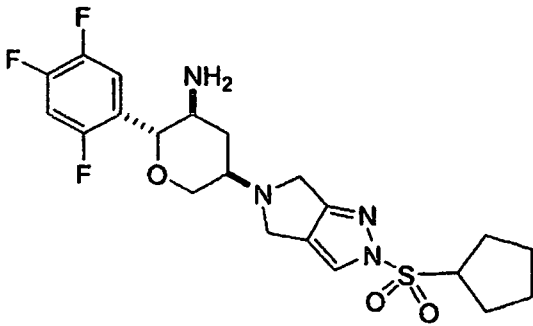
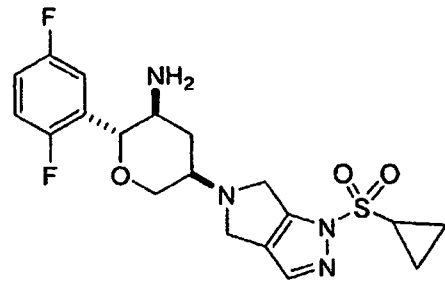
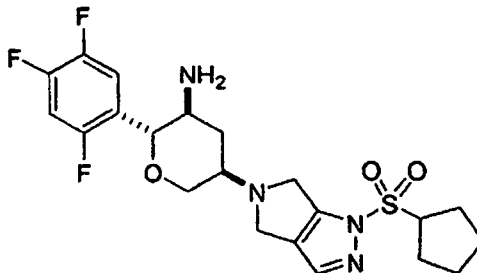
cicloalquilo C₃₋₆, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor.

- 20 En una clase de esta sexta realización de los compuestos de la presente invención, cada R² está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y ciclopropilo. En una subclase de esta clase, cada R² es hidrógeno.

Los ejemplos no limitantes de compuestos de la presente invención que son útiles como inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV son las siguientes estructuras que tienen la configuración estereoquímica absoluta indicada en los tres átomos de carbono de tetrahidropirano estereogénicos:

Ejemplo	Inhibición de DPP-4 CI_{50}
 <chem>N[C@@H]1CC[C@H](C2=CN3C=CN(S(=O)(=O)C4CC4)C3=N2)CO1c1ccc(F)c(F)c1</chem>	1,0 nM
 <chem>N[C@@H]1CC[C@H](C2=CN3C=CN(S(=O)(=O)C)C3=N2)CO1c1ccc(F)c(F)c1</chem>	2,5 nM
 <chem>N[C@@H]1CC[C@H](C2=CN3C=CN(S(=O)(=O)C)C3=N2)CO1c1cc(F)c(F)c(F)c1</chem>	2,2 nM
 <chem>N[C@@H]1CC[C@H](C2=CN3C=CN(S(=O)(=O)C4CC4)C3=N2)CO1c1cc(F)c(F)c(F)c(F)c1</chem>	1,9 nM

(Continuación)

Ejemplo	Inhibición de DPP-4 IC_{50}
	1,6 nM
	1,3 nM
	1,6 nM
	2,6 nM

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en el presente documento las siguientes definiciones son aplicables.

5 "Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alc.", tales como alcoxi y alcanóilo, se refiere a cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otra manera. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc- butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cuando el número especificado de átomos de carbono permite, por ejemplo, de C₃₋₁₀, el término alquilo también incluye grupos cicloalquilo, y combinaciones de cadenas de alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras de cicloalquilo. Cuando no se especifica ningún número de átomos de carbono, se pretende C₁₋₆.

10 "Cicloalquilo" es un subconjunto de alquilo y se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Generalmente, un grupo cicloalquilo es monocíclico a menos que se indique lo contrario. Los grupos cicloalquilo son saturados, a menos que se indique lo contrario.

El término "alcoxi" se refiere a alcóxidos de cadena lineal o ramificada del número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi C₁₋₁₀), o cualquier número en este intervalo [es decir, metoxi (MeO-), etoxi, isopropoxi, etc.].

5 El término "alquiltio" se refiere a alquilsulfuros de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquiltio C₁₋₁₀) o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiltio (MeS-), etiltio, isopropiltio, etc.].

El término "alquilamino" se refiere a alquilaminas lineales o ramificadas del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilamino C₁₋₆) o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilamino, etilamino, isopropilamino, t-butilamino, etc.].

10 El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilsulfonilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilsulfonilo (MeSO₂-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.].

15 El término "alquilocarbonilo" se refiere a ésteres de cadena lineal o ramificada de un derivado de ácido carboxílico de la presente invención del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilocarbonilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiloxicarbonilo (MeOCO-), etiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo].

"Ariilo" se refiere a un sistema de anillos mono o policíclico aromático que contiene átomos de carbono en el anillo. Los arilos preferidos son sistemas de anillos aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, de 6-10 miembros. Son arilos preferidos, fenilo y naftilo. El ariilo más preferido es fenilo.

20 El término "heterociclilo" se refiere a sistemas de anillos saturados o insaturados, no aromáticos, que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, incluyendo además las formas oxidadas de azufre, particularmente SO y SO₂. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano (TH F), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahydropirano, dihydropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, pirrolidinona, oxazolidin-2-ona, imidazolidina-2-ona, piridona y similares.

25 "Heteroarilo" significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre O, S y N. Los heteroarilos también incluyen heteroarilos condensados con otra clase de anillos, tales como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo, 2-oxo-(1H)-piridinilo (2-hidroxi-piridinilo), oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihydrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihydrobenzotienilo, indolizínilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, isobencilfuranilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, [1,2,4-triazolo][4,3-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4-triazolo][1,5-a]piridinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 4-oxo-3H-quinazolinilo, 3-oxo-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]-2H-piridinilo, 5-oxo-[1,2,4]-4H-oxadiazolilo, 2-oxo-[1,3,4]-3H-oxadiazolilo, 2-oxo-1,3-dihidro-2H-imidazolilo, 3-oxo-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazolilo y similares. Para grupos heterociclilo y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3-15 átomos, formando 1-3 anillos.

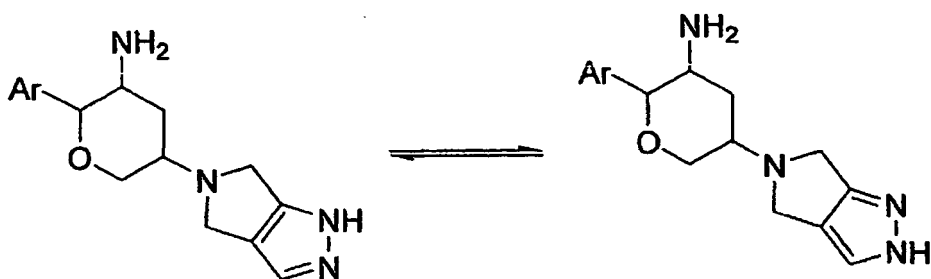
"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Generalmente, se prefieren cloro y flúor. El flúor es el más preferido cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo o alcoxi (por ejemplo, CF₃O y CF₃CH₂O).

40 Los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros asimétricos y por tanto pueden aparecer en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En particular, los compuestos de la presente invención tienen un centro asimétrico en los átomos de carbono estereogénicos marcados con un * en las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie e If. Pueden presentarse centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los diastereómeros e isómeros ópticos posibles en mezclas y compuestos en forma pura o parcialmente purificada se incluyan dentro del ámbito de la presente invención. La presente invención pretende abarcar todas estas formas isoméricas de estos compuestos.

50 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos, y a menos que se especifique otra cosa, pretenden incluir todos los isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros, que tienen puntos diferentes de unión de hidrógeno acompañados por uno o más desplazamientos de doble enlace. Por ejemplo, una cetona y su forma enol forman tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como mezclas de los mismos, están incluidas con los compuestos de la presente invención. Un ejemplo de tautómeros que pretenden quedar abarcados dentro de los compuestos de la presente invención se ilustra a continuación:

55



La Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica preferida. Las Fórmulas Ia y Ib muestran la estereoquímica preferida en los átomos de carbono estereogénicos que están acoplados a los grupos NH₂ y Ar en el anillo tetrahidropirano. Las Fórmulas Ic e Id muestran la estereoquímica preferida en los átomos de carbono estereogénicos a los que están unidos los grupos NH₂, Ar y V en el anillo tetrahidropirano.

La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse según se conoce en la técnica mediante modificación adecuada de la metodología desvelada en el presente documento. Sus estereoquímicas absolutas pueden determinarse por la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Si se desea, pueden separarse mezclas racémicas de los compuestos para que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos en un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por procedimientos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. Habitualmente, la reacción de acoplamiento es la formación de sales usando un ácido o una base enantioméricamente puros. Después, los derivados diastereoméricos pueden convertirse en los enantiómeros puros por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por procedimientos cromatográficos utilizando fases quirales estacionarias, dichos procedimientos son bien conocidos en la técnica.

Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse por síntesis estereoselectiva usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida por procedimientos bien conocidos en la técnica.

En los compuestos de la Fórmula genérica I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos puede enriquecerse artificialmente en un isótopo en particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas naturales de los compuestos de la Fórmula genérica I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (¹H) y deuterio (²H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. En enriquecimiento en deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como aumento de la semi-vida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Pueden prepararse compuestos isotópicamente enriquecidos dentro de la Fórmula genérica I sin excesiva experimentación por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento, usando reactivos y/o intermedios isotópicamente enriquecidos adecuados.

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula estructural I significa que también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, y también sales que no son farmacéuticamente aceptables, cuando se usan como precursores para los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones sintéticas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de compuestos básicos abarcadas dentro de la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de los compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina

5 sal de amonio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero sin limitación, sales obtenidas a partir de bases inorgánicas, incluyendo aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Son particularmente preferidas, las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripopilamina, trometamina y similares.

15 También, en el caso de presentarse un ácido carboxílico (-COOH) o un grupo alcohol en los compuestos de la presente invención, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptable de derivados de ácido carboxílico, tales como metilo, etilo o pivaloiloximetilo, o derivados acilo de alcoholes, tales como O-acetilo, O-pivaloilo, O-benzoilo y O-aminoacilo. Se incluyen aquellos ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica para la modificación de las características de solubilidad hidrólisis para su uso como formulaciones de liberación sostenida o profármacos.

De la misma forma, se incluyen en la presente invención solvatos, y en particular, los hidratos de los compuestos de fórmula estructural I.

20 La ejemplificación de la invención es el uso de los compuestos desvelados en los Ejemplos y en el presente documento.

Los presentes compuestos son útiles en un procedimiento para inhibir la enzima dipeptidil peptidasa-IV en un paciente tal como un mamífero en necesidad de dicha inhibición, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se refiere al uso de los compuestos desvelados en el presente documento como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV.

Además de primates, tales como seres humanos, puede tratarse una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos incluyendo, aunque sin limitación, cavas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Sin embargo, el procedimiento también puede ponerse en práctica en otras especies, tales como especies de aves (por ejemplo, pollos).

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV en seres humanos y animales, que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Más particularmente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula estructural I en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hiperglucemia, diabetes tipo 2, obesidad, y un trastorno lipídico en un mamífero, en el que el trastorno lipídico está seleccionado entre el grupo que consiste en dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo nivel de HDL, y alto nivel de LDL.

40 El sujeto tratado en los presentes procedimientos es generalmente un mamífero, preferentemente un ser humano, hombre o mujer, en el cual se desea la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del presente compuesto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.

El término "composición" como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en relación con la composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprenda el ingrediente o ingredientes activos, y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos cualesquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha por mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el destinatario de la misma.

55 Las expresiones "administración de" y o "administrar un" compuesto debe entenderse que indican proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la actividad de la enzima

dipeptidil peptidasa-IV puede demostrarse por metodología conocida en la técnica. Las constantes de inhibición se determinan del siguiente modo. Se emplea un ensayo fluorométrico continuo con el sustrato Gly-Pro-AMC, que se escinde por DPP-4 para liberar el grupo saliente AMC fluorescente. Los parámetros cinéticos que describen esta reacción son los siguientes: $K_m = 50 \mu\text{M}$; $k_{cat} = 75 \text{ s}^{-1}$; $k_{cat}/K_m = 1,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Una reacción típica contiene enzima aproximadamente 50 pM, Gly-Pro-AMC 50 μM , y tampón (HEPES 100 mM, pH 7,5, 0,1 mg/ml de BSA) en un volumen de reacción total de 100 μl . La liberación de AMC se controla de forma continua en un fluorómetro de placa de 96 pocillos usando una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. En estas condiciones, se produce AMC aproximadamente 0,8 μM en 30 minutos a 25 grados C. La enzima usada en estos estudios fue proteína humana soluble (dominio transmembrana y extensión citoplásmica excluidos) producida en un sistema de expresión de baculovirus (Bac-To-Bac, Gibco BRL). Se encontró que las constantes cinéticas para la hidrólisis de Gly-Pro-AMC y GLP-1 estaban de acuerdo con los valores de la bibliografía para la enzima nativa. Para medir las constantes de disociación para compuestos, se añadieron soluciones de inhibidor en DMSO a reacciones que contenían enzima y sustrato (la concentración final de DMSO es del 1%). Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente usando las condiciones convencionales de reacción descritas anteriormente. Para determinar las constantes de disociación (K_i), se ajustaron las velocidades de reacción por regresión no lineal a la ecuación de Michaelis-Menten para inhibición competitiva. Los errores en la reproducción de las constantes de disociación son típicamente menores de factor dos.

Los compuestos de fórmula estructural (I), particularmente los compuestos de los Ejemplos 1-17 mostrados a continuación, tenían actividad en la inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa-IV en los ensayos mencionados anteriormente, generalmente con una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μM , y más típicamente de menos de 0,1 μM . Dichos resultados son indicativos de la actividad intrínseca de los compuestos de la presente invención para su uso como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV.

La enzima dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4) es una proteína de superficie celular que se ha implicado en un amplio intervalo de funciones biológicas. Tiene una amplia distribución tisular (intestino, riñón, hígado, páncreas, placenta, timo, bazo, células epiteliales, endotelio vascular, células linfoides y mieloides, suero), y distintos niveles de expresión en tipo tisular y celular. La DPP-4 es idéntica al marcador CD26 de activación de linfocitos T, y puede escindir varios péptidos inmunorreguladores, endocrinos, y neurológicos *in vitro*. Esto ha sugerido un papel potencial para esta peptidasa en una diversidad de procesos patológicos en seres humanos u otras especies.

Por consiguiente, los presentes compuestos son útiles en un procedimiento para la prevención o tratamiento de las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones.

Diabetes tipo II y trastornos relacionados: Está bien establecido que las incretinas GLP-1 y GIP se inactivan rápidamente *in vivo* por la DPP-4. Estudios con ratones con DPP-4^(-/-)-deficientes y ensayos clínicos preliminares indican que la inhibición de DPP-4 aumenta las concentraciones en estado estacionario de GLP-1 y GIP, provocando una tolerancia mejorada a la glucosa. Por analogía a GLP-1 y GIP, es probable que otros péptidos de la familia del glucagón implicados en la regulación de la glucosa también se inactiven por DPP-4 (por ejemplo, PACAP). La inactivación de estos péptidos por DPP-4 también puede desempeñar una tarea en la homeostasis de la glucosa. Los inhibidores de DPP-4 de la presente invención por lo tanto tienen utilidad en el tratamiento de diabetes tipo II y en el tratamiento y prevención de numerosas afecciones que a menudo acompañan a la diabetes de tipo II, incluyendo síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), hipoglucemia reactiva, y dislipidemia diabética. La obesidad, analizada a continuación, es otra afección que a menudo se halla con diabetes tipo II que puede responder a tratamiento con los compuestos de la presente invención.

Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones están relacionadas con diabetes tipo 2, y por lo tanto pueden tratarse, controlarse o en algunos casos prevenirse, por tratamiento con los compuestos de la presente invención: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) síndrome del intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, (16) otras afecciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome del ovario poliquístico), y otros trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente. En el síndrome X, también conocido como síndrome metabólico, se cree que la obesidad promueve la resistencia a la insulina, la diabetes, la dislipidemia, la hipertensión, y el riesgo cardiovascular aumentado. Por lo tanto, los inhibidores de DPP-4 también pueden ser útiles para tratar la hipertensión asociada con esta afección.

Obesidad: los inhibidores de DPP-4 pueden ser útiles para el tratamiento de la obesidad. Esto se basa en los efectos inhibidores observados sobre la ingesta de alimentos y el vaciado gástrico de GLP-1 y GLP-2. La administración exógena de GLP-1 en seres humanos disminuye significativamente la ingesta de alimentos y ralentiza el vaciado gástrico (Am. J. Physiol., 277: R910-R916 (1999)). La administración ICV de GLP-1 en ratas y ratones también tiene efectos profundos sobre la ingesta de alimentos (Nature Medicine, 2: 1254-1258 (1996)). Esta inhibición de la alimentación no se observa en ratones GLP-1R^(-/-), lo que indica que estos efectos están mediados a través de receptores cerebrales de GLP-1. Por analogía a GLP-1, es probable que GLP-2 también esté regulado por DPP-4. La administración ICV de GLP-2 también inhibe la ingesta de alimentos, análogo a los efectos observados con GLP-1 (Nature Medicine, 6: 802-807 (2000)). Además, estudios con ratones DPP-4 deficientes sugieren que estos

animales son resistentes a obesidad inducida por la diete y la patología asociada (por ejemplo, hiperinsulinemia).

Enfermedad cardiovascular: GLP-1 ha demostrado ser beneficioso cuando se administra a pacientes tras infarto agudo de miocardio, conduciendo a una función mejorada del ventrículo izquierdo y mortalidad reducida tras angioplastia primaria (Circulation, 109: 962-965 (2004)). La administración de GLP-1 también es útil para el tratamiento de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en perros con cardiomiopatía dilatada y disfunción del ventrículo izquierdo inducida por isquemia, y por tanto puede resultar útil para el tratamiento de pacientes con fallo cardiaco (documento US2004/0097411). Se espera que los inhibidores de DPP-4 muestren efectos similares a través de su capacidad de estabilidad GLP-1 endógeno.

Deficiencia en la hormona del crecimiento: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para el tratamiento de la deficiencia en la hormona del crecimiento, en base a la hipótesis de que el factor liberador de hormona del crecimiento (GRF), un péptido que estimula la liberación de la hormona del crecimiento desde la pituitaria anterior, se escinde por la enzima DPP-4 *in vivo* (documento WO 00/56297). Los siguientes datos proporcionan evidencias de que GRF es un sustrato endógeno: (1) GRF se escinde de forma eficaz *in vitro* generando el producto inactivo GRF[3-44] (BBA 1122: 147-153 (1992)); (2) GRF se degrada rápidamente en plasma en GRF[3-44]; esto se evita por el inhibidor de DPP-4 diprotina A; y (3) GRF[3-44] se encuentra en el plasma de cerdos transgénicos para GRF humano (J. Clin. Invest., 83: 1533-1540 (1989)). Por tanto los inhibidores de DPP-4 pueden ser útiles para el mismo espectro de indicaciones que se ha considerado para los secretagogos de la hormona del crecimiento.

Lesión intestinal: El potencial del uso de inhibidores de DPP-4 para el tratamiento de lesión intestinal se sugiere por los resultados de estudios que indican que el péptido-2 tipo glucagón (GLP-2), un sustrato probablemente endógeno para DPP-4, puede mostrar efectos tróficos sobre el epitelio intestinal (Regulatory Peptides, 90: 27-32 (2000)). La administración de GLP-2 provoca un aumento en la masa del intestino delgado en roedores y atenúa la lesión intestinal en modelos de roedor de colitis y enteritis.

Inmunosupresión: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para la modulación de la respuesta inmune, en base a estudios que implican la enzima DPP-4 en la activación de linfocitos T y en el procesamiento de quimioquinas, y la eficacia de inhibidores de DPP-4 en modelo *in vivo* de enfermedad. DPP-4 ha demostrado ser idéntica a CD26, un marcador de superficie celular para células inmunes activadas. La expresión de CD26 está regulada por el estado de diferenciación y activación de las células inmunes. Está generalmente aceptado que CD26 funciona como una molécula coestimuladora en modelos *in vitro* de activación de linfocitos T. Varias quimioquinas contienen prolina en la posición penúltima, presumiblemente para protegerlas de la degradación por aminopeptidasas no específicas. Se ha demostrado que muchas de éstas se procesan *in vitro* por DPP-4. En varios casos (RANTES, LD78-beta, MDC, eotaxina, SDF-1alfa), la escisión provoca una actividad alterada en ensayos de quimiotaxis y señalización. La selectividad del receptor también parece modificarse en algunos casos (RANTES). Se han identificado múltiples formas truncadas de modo N-terminal de varias quimioquinas en sistemas de cultivo celular *in vitro*, incluyendo los productos predichos de hidrólisis de DPP-4.

Los inhibidores de DPP-4 han demostrado ser inmunosupresores eficaces en modelos animales de trasplante y artritis. La prodipina (Pro-Pro-difenil-fosfonato), un inhibidor irreversible de DPP-4, demostró duplicar la supervivencia de aloinjerto cardiaco en ratas desde el día 7 hasta el día 14 (Transplantation, 63: 1495-1500 (1997)). Los inhibidores de DPP-4 se han ensayado en artritis inducida por colágeno y alquildiamina en ratas y mostró una atenuación estadísticamente significativa del hinchamiento de la para trasera en este modelo [Int. J. Immunopharmacology, 19:15-24 (1997) e Immunopharmacology, 40: 21-26 (1998)]. La DPP-4 está regulada positivamente en varias enfermedades autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, y tiroiditis de Hashimoto (Immunology Today, 20: 367-375 (1999)).

Infección por VIH: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para el tratamiento o prevención de infección por VIH o SIDA ya que varias quimioquinas que inhiben la entrada del VIH a la célula son sustratos potenciales para DPP-4 (Immunology Today 20: 367-375 (1999)). En el caso de SDF-1alfa, la escisión disminuye la actividad antiviral (PNAS, 95: 6331-6 (1998)). Por tanto, se esperaría que la estabilización de SDF-1alfa a través de la inhibición de DPP-4 disminuyera la infectividad del VIH.

Hematopoyesis: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para el tratamiento o prevención de la hematopoyesis ya que DPP-4 puede estar implicada en la hematopoyesis. Un inhibidor de DPP-4, Val-Boro-Pro, estimulaba la hematopoyesis en un modelo de ratón de neutropenia inducida por ciclofosfamida (documento WO 99/56753).

Trastornos neuronales: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para el tratamiento o prevención de diversos trastornos neuronales o psiquiátricos ya que varios péptidos implicados en una diversidad de procesos neuronales se escinden *in vitro* por DPP-4. Por tanto un inhibidor de DPP-4 puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos neuronales. La endomorfina-2, la beta-casomorfina, y la sustancia P han demostrado todas ser sustratos *in vitro* para DPP-4. En todos los casos, la escisión *in vitro* es altamente eficaz, con k_{cat}/K_m de aproximadamente $10^6 M^{-1}s^{-1}$ o mayor. En un modelo de ensayo de salto por descarga eléctrica de analgesia en ratas, un inhibidor de DPP-4 mostró un efecto significativo que fue independiente de la presencia de endomorfina-2 exógena (Brain Research, 815: 278-286 (1999)). Los efectos neuroprotectores y neuroregenerativos de los inhibidores de DPP-4 también se evidenciaron por la capacidad de los inhibidores de proteger a las neuronas motoras de la muerte celular excitotóxica, de proteger la inervación estriada de neuronas dopaminérgicas cuando se administran de forma concurrente con MPTP, y de promover la recuperación de la densidad de inervación estriada cuando se dan de un modo terapéutico tras tratamiento con MPTP [véase Yong-Q. Wu, y col., "Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl peptidase-IV In Vitro and In Vivo," Int. Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidasas: Basic Science and Clinical Applications, Septiembre 26-29, 2002 (Berlín, Alemania)].

Ansiedad: Ratas deficientes de forma natural en DPP-4 tienen un fenotipo ansiolítico (documento WO 02/34243; Karl

y col., *Physiol. Behav.* 2003). Ratones DPP-4 deficientes también tienen un fenotipo ansiolítico usando los modelos de porsolt y luz/oscuridad. Por tanto los inhibidores de DPP-4 resultan útiles para tratar la ansiedad y trastornos relacionados.

Memoria y cognición: Los agonistas de GLP-1 son activos en modelos de aprendizaje (evitación pasiva, laberinto acuático de Morris) y lesión neuronal (apoptosis neuronal inducida por kainato) como demuestran During y col. (*Nature Med.* 9: 1173-1179 (2003)). Los resultados sugieren un papel fisiológico para GLP-1 en el aprendizaje y neuroprotección. Se espera que la estabilización de GLP-1 por inhibidores de DPP-4 muestre efectos similares.

Infarto de miocardio: GLP-1 ha demostrado ser beneficioso cuando se administra a pacientes tras infarto agudo de miocardio (*Circulation*, 109: 962-965 (2004)). Se espera que los inhibidores de DPP-4 muestren efectos similares a través de su capacidad de estabilizar GLP-1 endógeno.

Invasión tumoral y metástasis: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para el tratamiento o prevención de invasión tumoral y metástasis porque se ha observado un aumento o disminución en la expresión de varias ectopeptidasas incluyendo DPP-4 durante la transformación de células normales en un fenotipo maligno (*J. Exp. Med.*, 190: 301-305 (1999)). La regulación positiva o negativa de estas proteínas parece ser específica de tipo tisular o celular. Por ejemplo, se ha observado una expresión aumentada de CD26/DPP-4 en linfoma de linfocitos T, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, carcinomas de tiroides derivados de células, carcinomas de células basales, y carcinomas de mama. Por tanto, los inhibidores de DPP-4 pueden tener utilidad en el tratamiento de dichos carcinomas.

Hipertrofia prostática benigna: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para el tratamiento de hipertrofia prostática benigna porque se observó actividad DPP-4 aumentada en tejido prostático de pacientes con BPH (*Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 30: 333-338 (1992)).

Motilidad espermática/anticoncepción masculina: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para alterar la motilidad espermática y para la anticoncepción masculina ya que en el fluido seminal, los prostatosomas, orgánulos derivados de la próstata importantes para la motilidad espermática, tienen niveles muy elevados de actividad DPP-4 (*Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 30: 333-338 (1992)). Gingivitis: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para el tratamiento de la gingivitis porque se halló actividad DPP-4 en fluido crevicular gingival y en algunos estudios se correlacionó con la gravedad de la enfermedad periodontal (*Arch. Oral Biol.*, 37: 167-173 (1992)).

Osteoporosis: La inhibición de DPP-4 puede ser útil para el tratamiento o prevención de la osteoporosis porque hay receptores de GIP presentes en los osteoblastos.

Transplante de células madre: La inhibición de DPP-4 sobre células madre donantes ha demostrado conducir a una potenciación de su eficacia de alojamiento e injerto de médula ósea, y un aumento en la supervivencia en ratones (Christopherson, y col., *Science*, 305:1000-1003 (2004)). Por tanto los inhibidores de DPP-4 pueden ser útiles en el transplante de médula ósea.

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento o prevención de una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) síndrome del intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, (16) otras afecciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome del ovario poliquístico), (25) diabetes tipo 2, (26) deficiencia de hormona del crecimiento, (27) neutropenia, (28) trastornos neuronales, (29) metástasis tumoral, (30) hipertrofia prostática benigna, (32) gingivitis, (33) hipertensión, (34) osteoporosis, (35) ansiedad, (36) déficit de memoria, (37) déficit de cognición, (38) apoplejía, (39) enfermedad de Alzheimer, y otras afecciones que pueden tratarse o prevenir por inhibición de DPP-4.

Los compuestos de la presente invención son adicionalmente útiles en procedimientos para la prevención o tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente en combinación con otros agentes terapéuticos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de Fórmula I o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cada fármaco en solitario. Dicho otro u otros fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad habitualmente usada para los mismos, de forma contemporánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I se usa de forma contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de Fórmula I, particularmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en que el compuesto de Fórmula I y uno o más fármacos diferentes se administran en diferentes programas solapantes. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más ingredientes activos diferentes, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos pueden usarse en dosis inferiores que cuando se usa cada uno individualmente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de Fórmula I.

Cuando se usa un compuesto de la presente invención de forma contemporánea con uno o más fármacos

diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención.

5 La proporción ponderal del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la proporción ponderal del compuesto de la presente invención al otro agente generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200: 1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, de forma concurrente con, o posterior a la administración del otro u otros agentes.

15 Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de Fórmula I, y administrarse por separado en la misma composición farmacéutica incluyen, pero no se limitan a:

- (1) sensibilizadores de insulina, incluyendo (i) agonistas de PPAR γ , tales como las glitazonas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona, netoglitazona, rivoglitazona, y balaglitazona) y otros ligandos de PPAR, incluyendo (1) agonistas duales de PPAR α/γ , tales como muraglitazar, aleglitazar, sodelglitazar, y naveglitazar, (2) agonistas de PPAR α , tales como derivados de ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (3) moduladores selectivos de PPAR γ (SPPAR γ M), tales como los desvelados en los documentos WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, y WO 2004/066963, y (4) agonistas parciales de PPAR γ ; (ii) biguanidas, tales como metformina y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular, clorhidrato de metformina, y formulaciones de liberación prolongada del mismo, tales como Glumetza®, Fortamet®, y GlucophageXR®; (iii) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
- (2) insulina y análogos o derivados de insulina, tales como insulina lispro, insulina detemir, insulina glargina, insulina glulisina, y formulaciones inhalables de cada uno de los mismos;
- 30 (3) leptina y derivados, agonistas y análogos de leptina, tales como metreleptina;
- (4) amilina; análogos de amilina, tales como davalintida; y agonistas de amilina, tales como pramlintida;
- (5) secretagogos de insulina de sulfonilurea y no de sulfonilurea, tales como tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, mitiglinida, y meglitinidas, tales como nateglinida y repaglinida;
- (6) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, voglibosa y miglitol);
- 35 (7) antagonistas del receptor de glucagón, tales como los desvelados en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, y WO 00/69810;
- (8) miméticos de incretina, tales como GLP-1, análogos, derivados y miméticos de GLP-1 (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2008/011446, US5545618, US6191102, y US56583111); y agonistas del receptor de GLP-1, tales como oxintomodulina y sus análogos y derivados (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2003/022304, WO 2006/134340, WO 2007/100535), glucagón y sus análogos y derivados (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2008/101017), exenatida, liraglutida, tasoglutida, albiglutida, AVE0010, CJC-1134-PC, NN9535, LY2189265, LY2428757, y BIM-51077, incluyendo formulaciones intranasales, transdérmicas, y semanales de los mismos, tales como exenatida QW;
- 40 (9) agentes de disminución de los niveles de colesterol LDL tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, y rosuvastatina), (ii) agentes secuestrantes de ácidos biliares (tales como colestiramina, colestimida, clorhidrato de colesevelam, colestipol, y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como ezetimibe, y (iv) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, tales como avasimibe;
- 45 (10) fármacos que elevan los niveles de HDL, tales como niacina o una sal de la misma y versiones de liberación prolongada de la misma; MK-524A, que es una combinación de niacina de liberación prolongada y el antagonista de DP-1 MK-524; y agonistas del receptor de ácido nicotínico;
- (11) compuestos antiobesidad;
- (12) agentes pretendidos para su uso en afecciones inflamatorias, tales como aspirina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2);
- 55 (13) agentes antihipertensivos, tales como inhibidores de ACE (tales como enalapril, lisinopril, ramipril, captopril, quinapril, y tandolapril), bloqueantes del receptor A-II (tales como losartán, candesartán, irbesartán, olmesartán medoxomilo, valsartán, telmisartán, y eprosartán), inhibidores de renina (tales como aliskiren), beta bloqueantes (tales como y bloqueantes de los canales de calcio (tales como;
- 60 (14) activadores de glucoquinasa (GKA), tales como LY2599506;
- (15) inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, tales como los desvelados en la patente de Estados Unidos nº 6.730.690; documento WO 03/104207; y documento WO 04/058741;

- (16) inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP), tales como torcetrapib y MK-0859;
- (17) inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa, tales como los desvelados en las patentes de Estados Unidos nº 6.054.587; 6.110.903; 6.284.748; 6.399.782; y 6.489.476;
- 5 (18) inhibidores de la acetil CoA carboxilasa-1 o 2 (ACC1 o ACC2);
- (19) activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK);
- (20) agonistas de los receptores acoplados a proteína G: GPR-109, GPR-116, GPR-119, y GPR-40;
- (21) antagonistas de SSTR3, tales como los desvelados en el documento WO 2009/011836;
- 10 (22) agonistas del receptor 1 de neuromedina U (NMUR1) y/o del receptor 2 de neuromedina U (NMUR2), tales como los desvelados en los documentos WO2007/109135 y WO2009/042053, incluyendo, pero no se limitan a, neuromedina U (NMU) y neuromedina S (NMS) y sus análogos y derivados;
- (23) inhibidores de la esteroil-coenzima A delta-9 desaturasa (SCD);
- (24) antagonistas de GPR-105 (P2YR14), tales como los desvelados en el documento WO 2009/000087;
- 15 (25) inhibidores de la captación de glucosa, tales como inhibidores del transportador de sodio-glucosa (SGLT) y sus diversas isoformas, tales como SGLT-1; SGLT-2, tales como dapagliflozina y remogliflozina; y SGLT-3;
- (26) inhibidores de la acil coenzima A:diacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (DGAT-1 y DGAT-2);
- (27) inhibidores de la ácido graso sintasa;
- (28) inhibidores de la acil coenzima A:monoacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (MGAT-1 y MGAT-2);
- (29) agonistas del receptor de TGR5 (también conocido como GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131, y M-BAR);
- 20 (30) mesilato de bromocriptina y formulaciones de liberación rápida del mismo;
- (31) agonistas del receptor de histamina H3; y
- (32) agonistas del receptor α 2-adrenérgico o β 3-adrenérgico.

Los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con compuestos de Fórmula I incluyen topiramato; zonisamida; naltrexona; fentermina; bupropión; la combinación de bupropión y naltrexona; la combinación de bupropión y zonisamida; la combinación de topiramato y fentermina; fenfluramina; dexfenfluramina; sibutramina; inhibidores de lipasa, tales como orlistat y cetilistat; agonistas del receptor de melanocortina, en particular, agonistas del receptor de melanocortina-4; agonistas de CCK-1; antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); antagonistas del neuropéptido Y_1 o Y_5 (tales como MK-0557); agonistas inversos y antagonistas del receptor de CB1 (tales como rimonabant y taranabant); agonistas del receptor β_3 adrenérgico; antagonistas de grelina; agonistas del receptor de bombesina (tales como agonistas del receptor subtipo-3 de bombesina); agonistas inversos del receptor de histamina H3; agonistas de 5-hidroxitriptamina-2c (5-HT2c), tales como lorcaserina; e inhibidores de la ácido graso sintasa (FAS). Para una revisión de compuestos anti-obesidad que pueden combinarse con compuestos de la presente invención, véase S. Chaki y col., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001); D. Spanswick y K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003); J. A. Fernandez-Lopez, y col., "Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity," Drugs, 62: 915-944 (2002); y K.M. Gadde, y col., "Combination pharmaceutical therapies for obesity," Exp. Opin. Pharmacother., 10: 921-925 (2009).

Los antagonistas del receptor de glucagón que pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:

- N*-[4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1H-pirazol-1-il]etil)benzoil]- β -alanina;
- N*-[4-((1R)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-[6-(trifluorometoxi)-2-naftil]-1H-pirazol-1-il]etil)benzoil]- β -alanina;
- N*-[4-[1-[3-(2,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil]benzoil]- β -alanina;
- N*-[4-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-(6-metoxi-2-naftil)-1H-pirazol-1-il]etil)benzoil]- β -alanina;
- 45 *N*-[4-((1S)-1-[(R)-(4-clorofenil)(7-fluoro-5-metil-1H-indol-3-il)metil]butil]benzoil)- β -alanina; y
- N*-[4-((1S)-1-[(4-clorofenil)(6-cloro-8-metilquinolin-4-il)metil]butil]benzoil)- β -alanina; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores de la esteroil-coenzima A delta-9 desaturasa (SCD) que pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:

- 50 ácido [5-(5-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acético;
- ácido (2'-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il]-2,5'-bi-1,3-tiazol-4-il)acético;
- ácido (5-[3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]isoxazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il)acético;
- ácido (3-[3-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirrol-1-il)acético;

ácido (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)piperidin-1-il]pirazin-2-il}-2H-tetrazol-2-il)acético; y

ácido (5-{2-[4-(5-bromo-2-clorofenoxi)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los activadores de glucoquinasa que pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:

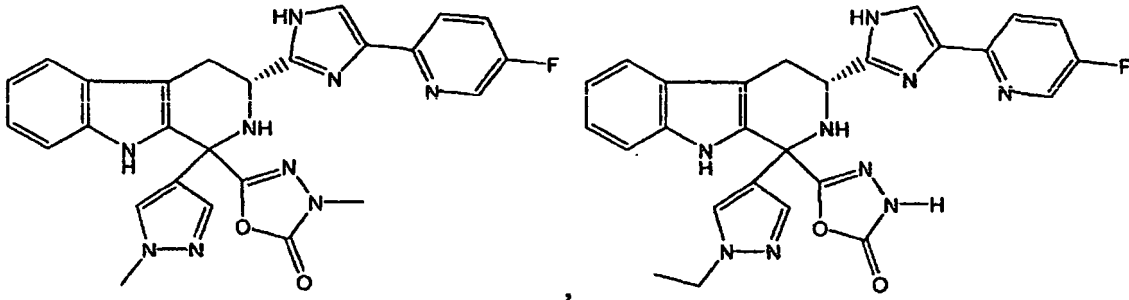
- 5
- 3-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-5-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 5-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-3-(6-metanosulfonilpiridin-3-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 5-(1-hidroximetil-propoxi)-3-(6-metanosulfonilpiridin-3-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 3-(6-metanosulfonilpiridin-3-iloxi)-5-(1-metoximetil-propoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
- 10
- 5-isopropoxi-3-(6-metanosulfonilpiridin-3-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 5-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-3-(6-metanosulfonilpiridin-3-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 3-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida;
- 15
- 3-({4-[1-(1-metilazetidín-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida;
 N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-[[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]tio]piridina-2-carboxamida; y
 3-[(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20
- Los agonistas del receptor de GPR-119 que pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:
- rac-cis* 5-cloro-2-[4-[2-(2-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}etil)ciclopropil]piperidin-1-il]pirimidina;
 5-cloro-2-[4-[(1R,2S)-2-(2-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}etil)ciclopropil]piperidin-1-il]pirimidina;
rac cis-5-cloro-2-[4-(2-[2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil]ciclopropil]piperidin-1-il]pirimidina;
- 25
- 5-cloro-2-[4-((1S,2R)-2-[2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil]ciclopropil]piperidin-1-il]pirimidina;
 5-cloro-2-[4-((1R,2S)-2-[2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil]ciclopropil]piperidin-1-il]pirimidina;
rac cis-5-cloro-2-[4-(2-[2-[3-(metilsulfonil)fenoxi]etil]ciclopropil]piperidin-1-il]pirimidina; y
rac cis-5-cloro-2-[4-(2-[2-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]etil]ciclopropil]piperidin-1-il]pirimidina; y
- sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30
- Los moduladores selectivos de PPAR γ (SPPAR γ M) que pueden usarse junto con los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:
- ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-benzoisoxazol-5-il}oxi)propanoico;
 ácido (2S)-2-({6-cloro-3-[6-(4-fluorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-benzoisoxazol-5-il}oxi)propanoico;
 ácido (2S)-2-{{6-cloro-3-(6-fenoxi-2-propilpiridin-3-il)-1,2-benzoisoxazol-5-il}oxi}propanoico;
- 35
- ácido (2R)-2-{{6-cloro-3-[6-(4-clorofenoxi)-2-propilpiridin-3-il]-1,2-benzoisoxazol-5-il}oxi}propanoico;
 ácido (2R)-2-{3-[3-(4-metoxi)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanoico;
 ácido (2S)-2-{3-[3-(4-metoxi)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}butanoico;
 ácido 2-{3-[3-(4-metoxi)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}-2-metilpropanoico; y
 ácido (2R)-2-{3-[3-(4-cloro)benzoil-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indol-1-il]fenoxi}propanoico; y
- 40
- sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 que pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:

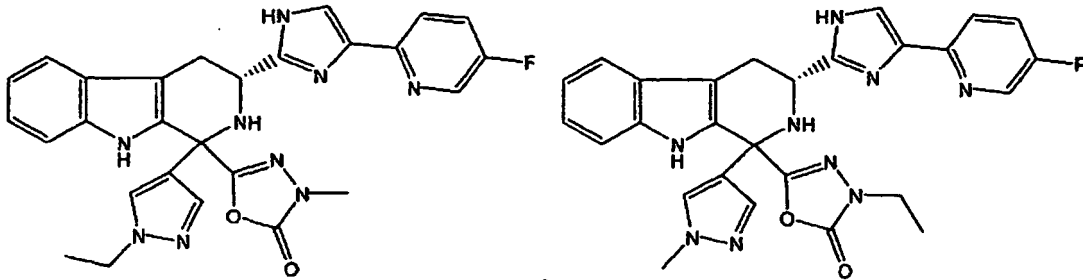
- 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-4,5-diciclopropil-*r*-4H-1,2,4-triazol;
- 5 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-4-ciclopropil-5-(1-metilciclopropil)-*r*-4H-1,2,4-triazol;
- 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-4-metil-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]-*r*-4H-1,2,4-triazol;
- 3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol;
- 3-[4-[3-(etilsulfonyl)propil]biciclo[2,2,2]oct-1-il]-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol;
- 4-metil-3-[4-[4-(metilsulfonyl)fenil]biciclo[2,2,2]oct-1-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol;
- 10 3-(4-[4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2,2,2]oct-1-il)-5-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-(4-[4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2,2,2]oct-1-il)-5-(3,3,3-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol;
- 15 5-(3,3-difluorociclobutil)-3-(4-[4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2,2,2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(1-fluoro-1-metiletil)-3-(4-[4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2,2,2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 2-(1,1-difluoroetil)-5-(4-[4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2,2,2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol;
- 20 2-(3,3-difluorociclobutil)-5-(4-[4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]bicylo[2,2,2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol; y
- 5-(1,1-difluoroetil)-3-(4-[4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2,2,2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol;
- y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

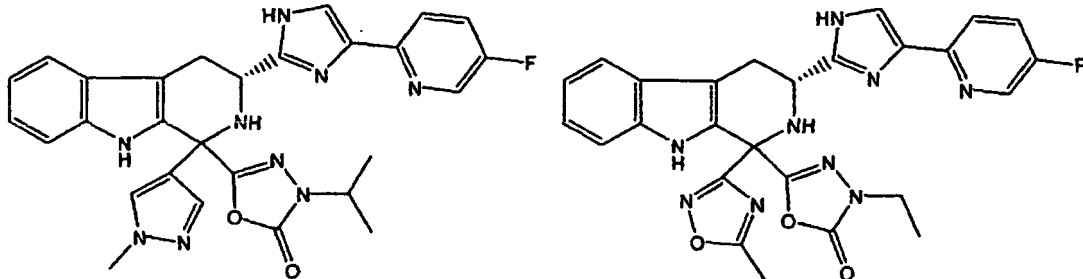
- 25 Los antagonistas del receptor 3 de subtipo de somatostatina (SSTR3) que pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:



,

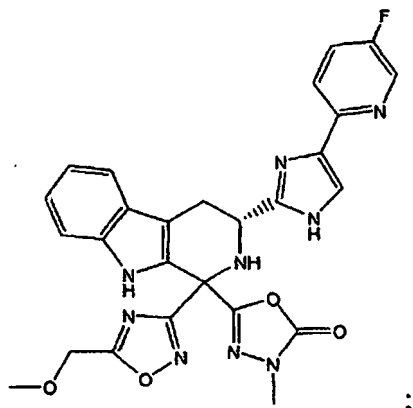


,



,

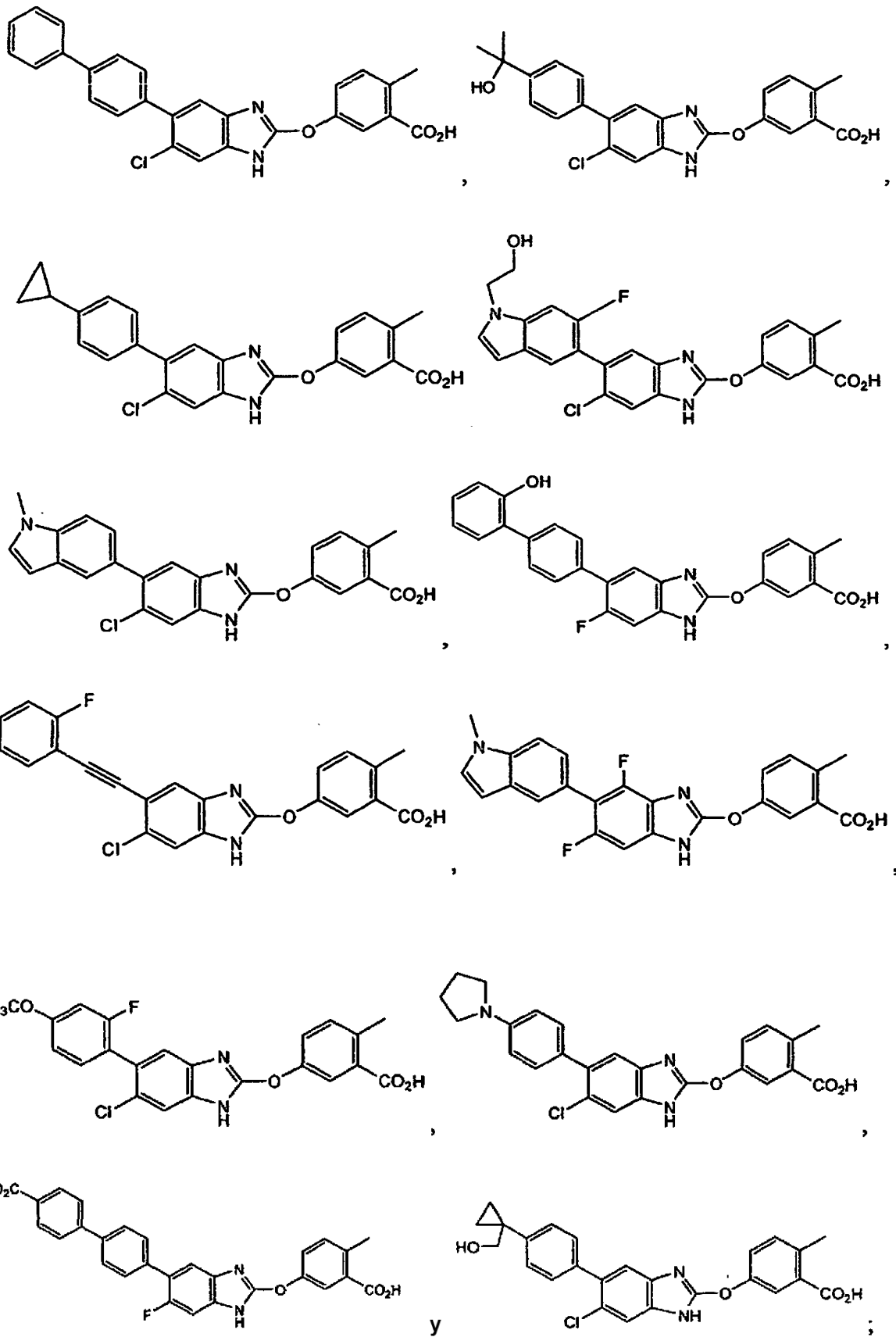
y



;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Los activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa-1 y 2 (ACC-1 y ACC-2) que pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:

- ácido 3-{1'-[(1-ciclopropil-4-metoxi-1H-indol-6-il)carbonil]-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}benzoico;
- ácido 5-{1'-[(1-ciclopropil-4-metoxi-1H-indol-6-il)carbonil]-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico;
- 5 1'-[(1-ciclopropil-4-metoxi-1H-indol-6-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)spiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona;
- 1'-[(1-ciclopropil-4-etoxi-3-metil-1H-indol-6-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)spiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona;
- ácido 5-{1'-[(1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1H-indol-6-il)carbonil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico;
- 10 ácido 4'-{(6-{5-carbamoilpiridin-2-il)-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il}carbonil)-2',6'-dietoxibifenil-4-carboxílico;
- ácido 2',6'-dietoxi-4'-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il]carbonil}bifenil-4-carboxílico;
- ácido 2',6'-dietoxi-3-fluoro-4'-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il]carbonil}bifenil-4-carboxílico;
- 15 ácido 5-[4-{(6-(3-carbamoilfenil)-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-2,6-dietoxifenil]nicotínico;
- 4'-{(6-(5-carbamoilpiridin-2-il)-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-2',6'-dietoxibifenil-4-carboxilato sódico;
- 4'-{(6-(5-carbamoilpiridin-2-il)-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-2',6'-dietoxibifenil-4-carboxilato de metilo;
- 20 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)spiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona;
- pivalato de (5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2H-tetrazol-2-il)metilo;
- ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxospiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico;
- 1'-{(8-metoxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)spiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y
- 1'-[(4-etoxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)spiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y
- 25 sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por pulverización inhalante, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica de administración y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones adecuadas de dosificación unitaria que contienen medios, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para su uso en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo de forma uniforme e íntima el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado tras sobre el proceso o estado de las enfermedades. Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones concebidas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen el

ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o kaolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo 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 pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral apetitosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, 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, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentra uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se

fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (Para el objeto de la presente solicitud, la administración tópica incluirá enjuagues y gargarismos.)

- 5 La composición farmacéutica y el procedimiento de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en el presente documento, que se aplican habitualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

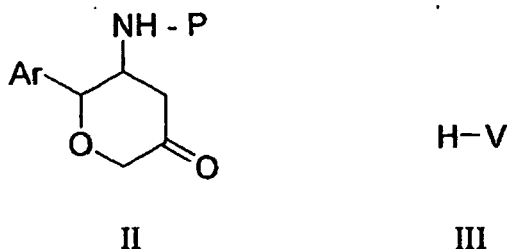
10 En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV un nivel de dosificación apropiado generalmente será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede administrarse en dosis única o múltiples dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

20 Cuando se trata o previene la diabetes mellitus y/o la hiperglucemia o la hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las cuales están indicados los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente dada en forma de una única dosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para los mamíferos más grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

30 Se deberá entender, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y la terapia que está experimentando el hospedador.

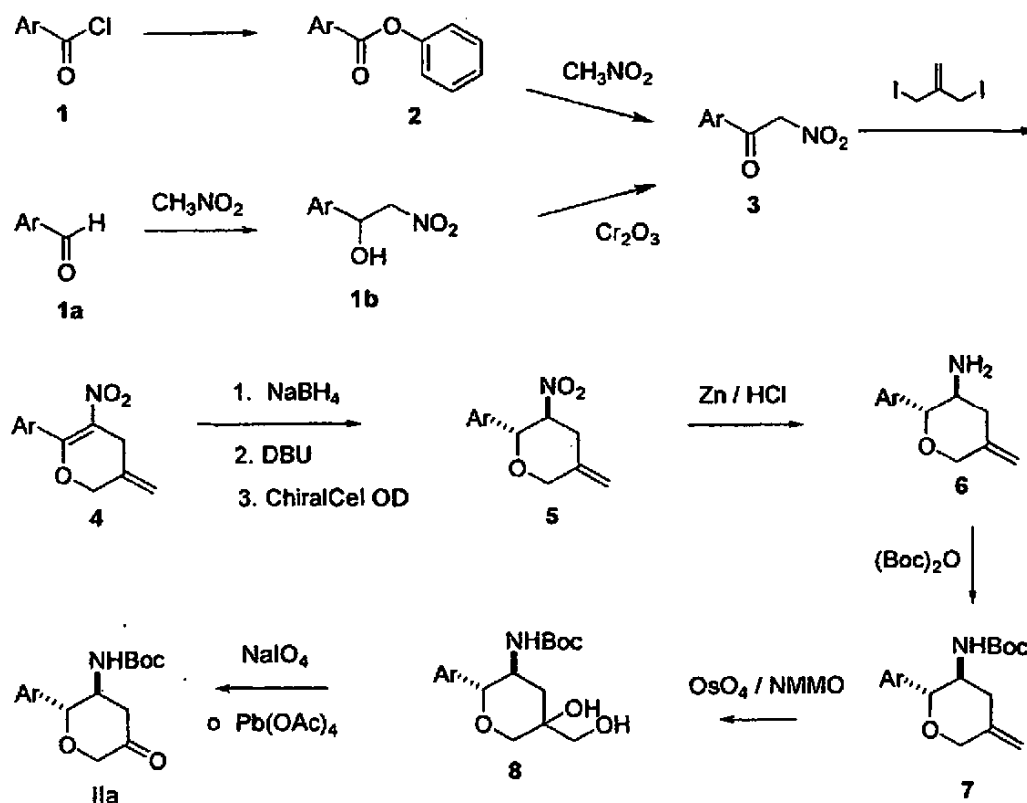
35 En los siguientes Esquemas y Ejemplos, se ilustran procedimientos sintéticos para preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de intermedios, tales como los de fórmula II y III, usando condiciones de aminación reductora convencionales, seguido de desprotección,



40 en la que Ar y V son como se han definido anteriormente y P es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *tert*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). La preparación de estos intermedios se describe en los siguientes esquemas.

ESQUEMA 1



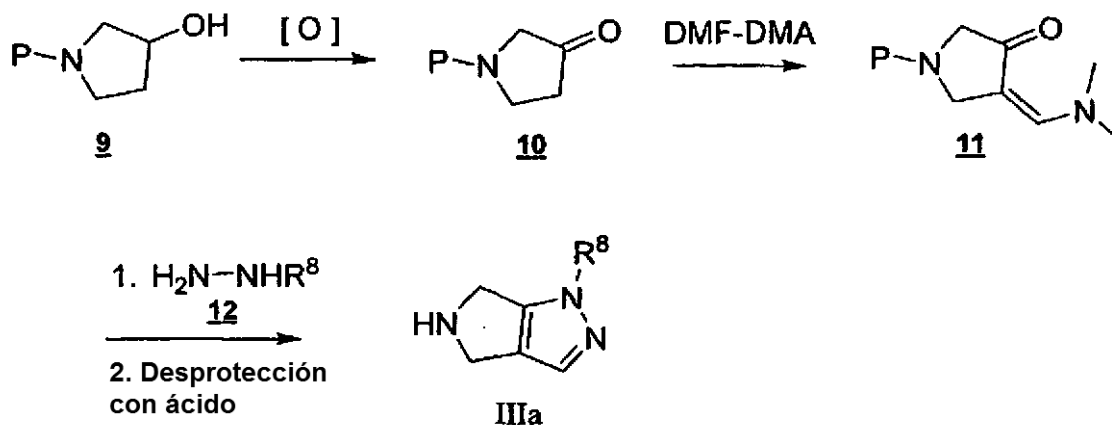
Los intermedios de fórmula II se conocen en la bibliografía o pueden prepararse convenientemente por una diversidad de procedimientos familiares para los expertos en la materia. Una ruta común se ilustra en el Esquema 1.

5 El haluro de benzoilo sustituido 1 se trata con fenol en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina para formar el éster 2. El tratamiento de 2 con el anión generado a partir de nitrometano, usando hidruro sódico, da la nitroacetona 3. Como alternativa, la nitroacetona 3 puede prepararse haciendo reaccionar el aldehído 1a con nitrometano, en presencia de una base, y oxidando el nitroalcohol resultante 1b con un agente de oxidación, tal como reactivo de Jones. El calentamiento de la nitroacetona 3 con 3-yodo-2-(yodometil)prop-1-eno da el pirano 4, que, cuando se reduce con borohidruro sódico y se isomeriza con una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), proporciona el trans pirano 5. Los enantiómeros de 5 pueden separarse en esta etapa por una diversidad de procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Convenientemente, el racemato puede resolverse por HPLC usando una columna quiral. Después, el pirano sustituido con nitro 5 se reduce, por ejemplo, usando cinc y un ácido, tal como ácido clorhídrico, y la amina resultante 6 se protege, por ejemplo, en forma de su derivado BOC, por tratamiento con dicarbonato de di-terc-butilo para dar 7. El tratamiento de 7 con tetraóxido de osmio y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina forma el diol 8, que después de tratamiento con peryodato sódico, da la piranona intermedia IIa.

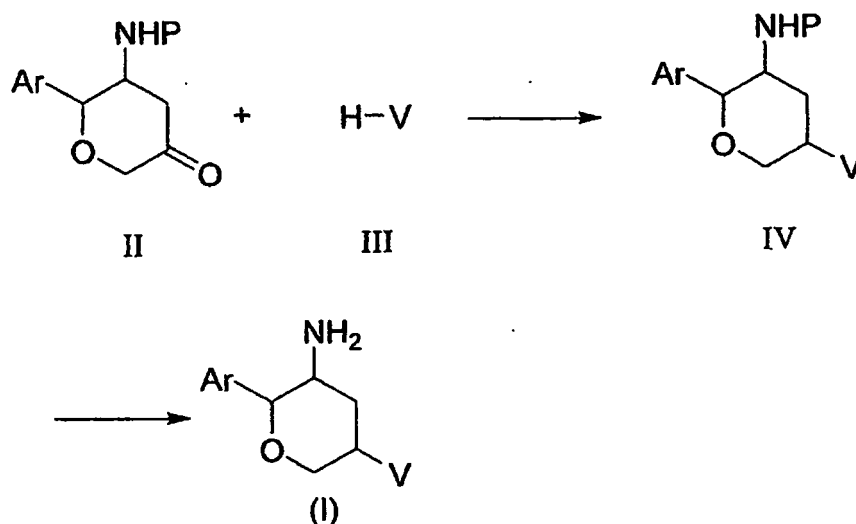
10

15

ESQUEMA 2



Los intermedios de fórmula III son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse convenientemente por una diversidad de procedimientos familiares para los expertos en la materia. Una ruta común para preparar tetrahidropirrolpirazol IIIa se ilustra en el Esquema 2. El pirrolidinol 9 protegido con Boc o tritilo puede oxidarse por una diversidad de procedimientos, tales como el procedimiento de Swern, comúnmente conocidos para los expertos en la materia, para dar la cetona 10, que después de tratamiento y calentamiento con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA) da 11. Después, el intermedio deseado IIIa puede obtenerse fácilmente calentando una solución de 11 con la hidrazina 12, en un disolvente adecuado, tal como etanol, opcionalmente en presencia de una base, tal como etóxido sódico, seguido de retirada del grupo protector con un ácido.

ESQUEMA 3

Como se ilustra en el Esquema 3, los compuestos de la fórmula estructural de presente invención (I) pueden prepararse por aminación reductora del Intermedio II, en presencia del Intermedio III, usando reactivos, tales como cianoborohidruro sódico, decaborano o triacetoxiborohidruro sódico, en disolventes, tales como diclorometano, tetrahidrofurano o metanol, para proporcionar el Intermedio IV. La reacción se realiza opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de titanio o tetraisopropóxido de titanio. La reacción también puede facilitarse añadiendo un ácido, tal como ácido acético. En algunos casos, el Intermedio III puede ser una sal, tal como una sal de ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, y en estos casos, es conveniente añadir una base, generalmente *N,N*-diisopropiletilamina, a la mezcla de reacción. Después, el grupo protector se retira con, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno metanólico en el caso de Boc, o paladio sobre carbono y gas de hidrógeno en el caso de Cbz para dar la amina I deseada. El producto se purifica, si es necesario, por recristalización, trituration, cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, tal como con un aparato Biotage®, o HPLC. Los compuestos que se purifican por HPLC pueden aislarse en forma de la sal correspondiente.

En algunos casos, el producto I o los intermedios sintéticos ilustrados en los esquemas anteriores pueden modificarse adicionalmente, por ejemplo, por manipulación de sustituyentes en Ar o V. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que se conocen comúnmente por los expertos en la materia. En algunos casos, el orden de realización de los esquemas de reacción anteriores puede variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción indeseados.

Los compuestos de la fórmula estructural I de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales adecuados y se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben, sin embargo, interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. En general, los presentes compuestos se aíslan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las que se han descrito anteriormente en el presente documento. Las bases de amina libres correspondientes a las sales aisladas pueden generarse mediante neutralización con una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato sódico acuoso, carbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico, y extracción de la base libre de amina liberada en un disolvente orgánico, seguido de evaporación. La base libre de amina aislada de esta manera puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición del ácido adecuado y posterior evaporación, precipitación o cristalización. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que

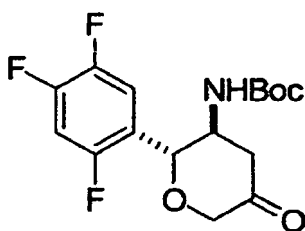
se indique otra cosa. Los espectros de masas (EM) se midieron por espectroscopía de masas iónicas con electronebulización.

Lo siguiente es una lista de abreviaturas usadas en la descripción de la síntesis de los Intermedios y Ejemplos que se muestran más adelante.

5 Lista de Abreviaturas:

	Alq.	= alquilo
	Ar	= arilo
	Boc	= <i>terc</i> -butoxicarbonilo
	a	= ancho
10	CH ₂ Cl ₂	= diclorometano
	d	= doblete
	DBU	= 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
	DEAD	= azodicarboxilato de dietilo
	DMA	= <i>N,N</i> -dimetilacetamida
15	DMF	= dimetilformamida
	DMSO	= dimetilsulfóxido
	ESI	= ionización por electronebulización
	EtOAc	= acetato de etilo
	HATU	= Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametiluronio
20	HOAc	= ácido acético
	CL-EM	= cromatografía líquida-espectroscopía de masas
	LiOH	= hidróxido de litio
	m	= multiplete
	MeOH	= alcohol metílico
25	MgSO ₄	= sulfato de magnesio
	EM	= espectroscopía de masas
	NaOH	= hidróxido sódico
	Na ₂ SO ₄	= sulfato sódico
	RMN	= espectroscopía de resonancia magnética nuclear
30	GP	= grupo protector
	Ph	= fenilo
	Ta o TA	= temperatura ambiente
	s	= singlete
	t	= triplete
35	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetrahidrofurano

INTERMEDIO 1



[(2R,3S)-5-Oxo-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahydro-2H-piran-3-yl]carbamato de *terc*-butilo

40 Etapa A: 2,4,5-Trifluorobenzoato de fenilo

Una solución de fenol (13,3 g, 141 mmol) en diclorometano seco (370 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (34 ml, 193 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo (25 g, 129 mmol) durante un periodo de 15 minutos. El baño de hielo se retiró, la agitación se continuó durante dos horas a temperatura ambiente y después la solución se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico (2 N, 150 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se evaporó y el producto sólido resultante se purificó en porciones sobre sílice, eluyendo sucesivamente con hexano, y después éter al 0-5% en hexano en forma de un gradiente para producir 2,4,5-trifluorobenzoato de fenilo en forma de un sólido de color blanco.

50

Etapa B: 2-Nitro-1-(2,4,5-trifluorofenil)etanona

Se aclaró hidruro sódico (12 g, 60% en aceite, 297 mmol) con hexano (4 x 100 ml), se enjuagó con nitrógeno anhídrido, se suspendió en N,N-dimetilformamida (350 ml) y después se trató con nitrometano (44 ml, 81 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se enfrió a 0 °C y después se trató con una solución de 2,4,5-trifluorobenzoato de fenilo (22,8 g, 90,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (180 ml) durante un periodo de dos horas. La mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante una noche y la agitación se continuó durante una hora más a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo (400 g) con ácido clorhídrico conc. (48 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en éter-hexano (1:1, 240 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó y los cristales que se formaron después de un periodo de reposo y de refrigeración en el congelador se recuperaron por filtración y se secaron para producir 2-nitro-1-(2,4,5-trifluorofenil)etanona en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa C: 3-Metileno-5-nitro-6-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano

Una mezcla de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (1,0 g, 8 mmol) y yoduro sódico (6,6 g, 44 mmol) en acetona (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se evaporó a presión reducida y se disolvió en diclorometano (150 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir 3-yodo-2-(yodometil)prop-1-eno en forma de un aceite de color rojizo (2,45 g). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml) a una solución de 2-nitro-1-(2,4,5-trifluorofenil)etanona (110 mg, 0,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y 3-yodo-2-(yodometil)prop-1-eno (170 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2,5 horas, se evaporó y se purificó por cromatografía e un sistema Biotage Horizon® (sílice, gradiente diclorometano al 0-30% en hexano) para producir 3-metileno-5-nitro-6-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano.

Etapa D: (2R,3S)-5-Metileno-3-nitro-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-pirano

A una solución de 3-metileno-5-nitro-6-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano (798 mg, 2,94 mmol) en cloroformo (42 ml) y alcohol isopropílico (7,8 ml) se le añadieron gel de sílice (5,1 g) y borohidruro sódico (420 mg, 11,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 ml, 2 N) y se filtró. El residuo sólido resultante se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El aceite de color ámbar resultante (802 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 40 ml). La solución se agitó durante 105 minutos y después se transfirió a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 1 N (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para producir un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, éter al 8-10% en hexano) para producir *trans*-5-metileno-3-nitro-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-pirano. Una porción de este producto (388 mg) se resolvió por HPLC (ChiralCel OD, alcohol isopropílico al 1,5% en heptano) para producir el enantiómero de movimiento más lento, (2R,3S)-5-metileno-3-nitro-2-(2,4,5-trifluorofenil)-2H-pirano.

Etapa E: (2R3S)-5-Metileno-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-amina

A una suspensión en agitación vigorosa de (2R,3S)-5-metileno-3-nitro-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-pirano (200 mg, 0,73 mmol) y polvo de cinc (561 mg, 8,59 mmol) en etanol (7 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (2,3 ml, 14 mmol). Después de una hora, la mezcla se trató con éter (100 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico acuoso (2,5 N, 40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó para producir (2R,3S)-5-metileno-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-amina que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa F: [(2R3S)-5-Metileno-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (2R,3S)-5-metileno-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-amina (177 mg, 0,73 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (239 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La solución se evaporó a presión reducida para dar [(2R,3S)-5-metileno-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa G: [(2R,3S)-Hidroxi-5-(hidroximetil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo

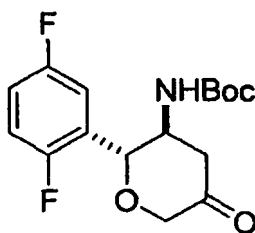
A una solución de [(2R,3S)-5-metileno-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo (203 mg, 0,59 mmol) en alcohol *tert*-butílico (6 ml), acetona (3 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió tetraóxido de osmio (0,113 ml de una solución al 2,5% en alcohol *tert*-butílico, 0,009 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trató con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (92 mg, 0,79 mmol) y se agitó. Después de dos días, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de bisulfito sódico (5 ml, 2,0 N), seguido, después de 10 min, de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2 N y una solución

acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para producir [(2R,3S)-5-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa H: [(2R,3S)-5-Oxo-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo

- 5 A una solución de [(2R,3S)-5-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo (223 mg, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió una solución de peryodato sódico (143 mg, 0,67 mmol) en agua (1,3 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo al 5-20% en cloroformo) para producir [(2R,3S)-5-oxo-2-(2,4,5-trifluorofenil) tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

10 INTERMEDIO 2



[(2R,3S)-5-Oxo-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo

Etapa A: 1-(2,5-Difluorofenil)-2-nitroetanol de terc-butilo

- 15 A hidróxido sódico (1 N, 3 l) y metanol (1500 ml) a 5 °C se le añadió gota a gota una solución de 2,5-difluorobenzaldehído (350 g, 2,46 mol) y nitrometano (157 ml, 2,9 mol) en metanol (350 ml) durante un periodo de 1 h. Después, la mezcla se neutralizó con ácido acético glacial (165 ml). Se añadió éter dietílico (1500 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1000 ml) y salmuera acuosa saturada (1000 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(2,5-difluorofenil)-2-nitroetanol, que se usó sin purificación adicional en la Etapa B.

20 Etapa B: 2-Nitro-1-(2,5-difluorofenil)etanona

- Una solución de peryodinano de Dess-Martin (125 g) en diclorometano (600 ml) se añadió a una solución del nitroalcohol fabricado en la Etapa A (46,3 g) a 10 °C durante un periodo de 30 min. La agitación se continuó durante 2 h y después la reacción se vertió en una mezcla de bicarbonato sódico (300 g) y tiosulfato sódico (333 g) en agua (3 l). El producto deseado se extrajo con metil t-butil éter (MTBE) (2 l). La capa acuosa se neutralizó con HCl (2 N, 1,5 l) y se extrajo con MTBE (3 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con diclorometano) para producir la nitroetona deseada.
- 25

Etapa C: 3-Yodo-2-(yodometil)prop-1-eno

- 30 Una mezcla de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (1,0 g, 8 mmol) y yoduro sódico (6,6 g, 44 mmol) en acetona (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se evaporó a presión reducida y se repartió entre diclorometano (150 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir 3-yodo-2-(yodometil)prop-1-eno en forma de un aceite de color rojizo.

Etapa D: 3-Metileno-5-nitro-6-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano

- 35 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (184 ml) a una solución de 2-nitro-1-(2,5-difluorofenil)etanona (92,7 g, 461 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1000 ml) y 3-yodo-2-(yodometil)prop-1-eno (156 g, 507 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h, se evaporó y se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano al 0-30% en hexano) para producir 3-metileno-5-nitro-6-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano.

Etapa E: (2R,3S)-5-Metileno-3-nitro-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-pirano

- 40 Este compuesto se fabricó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Intermedio 1, Etapa D, usando 3-metileno-5-nitro-6-(2,5-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano.

Etapa F: (2R,3S)-5-Metileno-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-amina

Este compuesto se fabricó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Intermedio 1, Etapa E, usando (2R,3S)-5-metileno-3-nitro-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-pirano.

Etapa G: [(2R,3S)-5-Metileno-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo

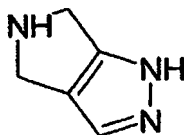
Este compuesto se fabricó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Intermedio 1, Etapa F, usando (2R,3S)-5-metileno-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-amina.

Etapa H: [(2R,3S)-5-Hidroxi-5-(hidroximetil)-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo

- 5 Este compuesto se fabricó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Intermedio 1, Etapa G, usando [(2R,3S)-5-metileno-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo.

Etapa I: [(2R,3S)-5-Oxo-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo

- 10 A una solución de [(2R,3S)-5-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-(2,5-trifluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo (10,5 g) en metanol (100 ml) a 0 °C se le añadieron piridina (7,8 ml) y tetraacetato de plomo (21,7 g). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El tratamiento acuoso con acetato de etilo dio un producto, que se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo al 0-50%/heptano) para producir [(2R,3S)-5-oxo-2-(2,5-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

INTERMEDIO 3

- 15 Etapa A: (3Z)-3-[(Dimetilamino)metileno]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- Una solución de 3-Oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 g, 216 mmol) se trató con DMF-DMA (267 g, 2241 mmol) y se calentó a 105 °C durante 40 min. La solución se enfrió y se evaporó a presión reducida y el sólido de color naranja resultante se trató con hexano (200 ml) y se enfrió en un refrigerador durante 3 días. El sólido de color amarillo parduzco resultante obtenido como tal se recogió por filtración, se secó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20

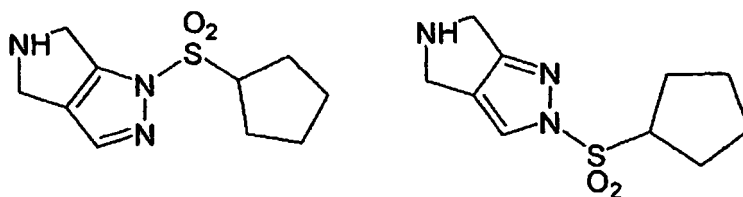
Etapa B: 1,4,5,6-Tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol

- Una solución de hidrazina (3 ml) y (3Z)-3-[(dimetilamino)metileno]-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (19,22 g) en etanol (40 ml) se calentó a 85 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró con diclorometano (160 ml) y acetato de etilo (15 ml). El sólido resultante se filtró. El filtrado se concentró y el sólido resultante se trituró de nuevo y se filtró. Los sólidos combinados se trataron con ácido clorhídrico 4 N (250 ml) en metanol y se agitaron durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó. El sólido resultante se trató de nuevo durante 6 h con ácido clorhídrico 4 N (250 ml) en metanol. Después de concentración y secado, la sal clorhidrato resultante se trató con amoníaco en metanol (2 N, 300 ml) y una solución de hidróxido de amonio en agua (28%, 30 ml) y se concentró a sequedad. El sólido obtenido se trató con metanol (70 ml) y agua (5 ml), y se purificó en tres lotes un sistema Biotage Horizon® (sílice, gradiente metanol al 5-17% que contenía hidróxido de amonio al 10% concentrado en acetato de etilo) para producir 1,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol.
- 25
- 30

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 4,04 (d, 4H); 7,39(s, 1H).

INTERMEDIO 4

- 35 1-(Ciclopentilsulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol

2-(Ciclopentilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazolEtapa A: 1-(Ciclopentilsulfonil)-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (A) y 2-(Ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (B)

- 40 A una solución de N-Boc-pirazolopiperidina (Intermedio 3, Etapa B) (316 mg, 1,51 mmol) en diclorometano se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,791 ml), seguido de cloruro de ciclopentanosulfonilo (0,299 ml, 2,265 mmol). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna Biotage™ y se sometió a cromatografía con acetato de etilo al 50% en hexano para dar los intermedios A y B, ambos en forma de cristales de color blanquecino. CL-EM: 342,09 (M+1).

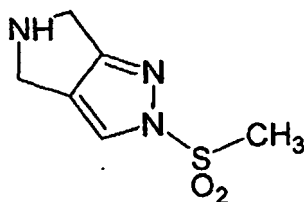
Etapa B: 1-(Ciclopentilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol

5 El Intermedio A preparado en la etapa anterior (84 mg) en diclorometano (4,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (4,0 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en una columna Biotage™, eluyendo con metanol al 2,5-5% e hidróxido de amonio al 0,25-0,5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sirope de color pardo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,60-1,81 (m, 4H); 1,92-2,11 (m, 4H); 3,92 (m, 2H); 4,05(m, 1H); 4,12 (m, 2H); y 7,60 (s, 1H). CL-EM: 242,10 (M+1).

10 2-(Ciclopentilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol

El Intermedio B preparado en la Etapa A anterior (275 mg) en diclorometano (4,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (4,0 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% e hidróxido de amonio al 0,5% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sirope de color pardo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,60-1,75 (m, 4H); 1,89-2,07 (m, 4H); 3,93-4,01 (m, 5H); y 7,84 (s, 1H). CL-EM: 242,05 (M+1).

INTERMEDIO 5



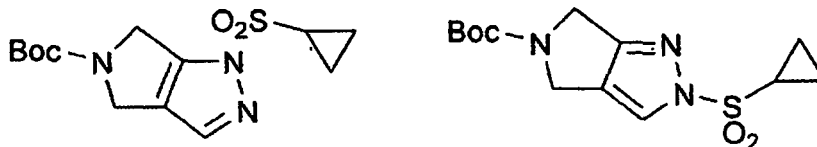
2-(Metilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol

20 Etapa A: 1-(Metilsulfonyl)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo (A) y 2-(metilsulfonyl)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (B)

Una suspensión de N-Boc-pirazolopirrolidina (Intermedio 3, Etapa B) (27,16 g, 130 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 l) se cargó en un matraz de tres bocas y 2,0 l equipado con un termómetro y un embudo de adición, y después se trató en una porción con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 6,23 g, 156 mmol) mientras se mantenía en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la suspensión de color blanco resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente cloruro de metanosulfonylo (25,2 ml, 324 mmol) mediante un embudo de adición. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml) y las fases se separaron. Después, la fase acuosa se extrajo con 2 x 500 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de productos A y B en forma de siropes incoloros. La RMN en CD₃OD indicó una mezcla 1:1 de dos productos, en los que el protón en el anillo de pirazol en el producto A apareció a 7,70 ppm mientras el protón el producto B apareció a 7,95 pm. CL-EM: 288,08 (M+1).

Etapa B: 2-(Metilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol

35 Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (200 ml) a una solución que contenía los intermedios A y B preparado en la etapa anterior (48,4 g, 168 mmol) en diclorometano (400 ml) a 0 °C. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y después la sal de trifluoroacetato resultante se neutralizó con 500 ml de metanol al 25% e hidróxido de amonio al 2,5% en diclorometano. Después de la retirada del disolvente, el intermedio deseado 5 se obtuvo después de cromatografía sobre una columna Biotage™ (2 x 340 g), eluyendo con metanol al 2,5-12,5% e hidróxido de amonio al 0,25-1,25% en diclorometano. CL-EM: 109,85 (M+1).

INTERMEDIO 61-(Ciclopropilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol2-(Ciclopropilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidro[3,4-c]pirazol

5 Etapa A: 1-(ciclopropilsulfonyl)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (A) y 2-(ciclopropilsulfonyl)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (B)

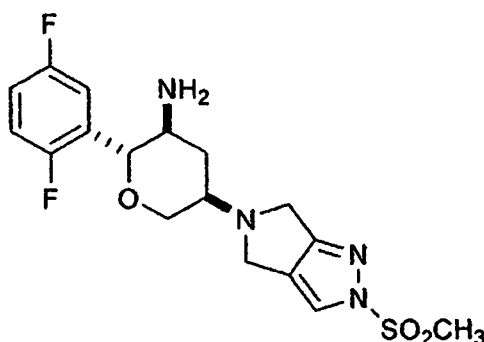
Una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 1,55 g, 38,7 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 ml) se añadió a N-Boc-pirazolopirrolidina (Intermedio 3, Etapa B) (5,3 g, 25,5 mmol) en una porción en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la suspensión de color blanco resultante se le añadió lentamente cloruro de ciclopropanosulfonyl (6,9 g, 49,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se inactivó con agua (120 ml) y las fase se separaron. Después, la fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (columna Biotage™ de 300 g) y se eluyó con acetato de etilo en al 15-80% hexanos para producir el Compuesto A y el Compuesto B, ambos en forma de un sólido de color blancos. CL-EM: 314,21(M+1).

Etapa B: 1-(Ciclopropilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol

Una solución del Compuesto A (60 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la reacción se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice usando metanol al 5-10% y NH₄OH al 0,5-1% en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de una espuma ámbar. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,14-1,23 (m, 2H); 1,31-1,38 (m, 2H); 2,91-2,97 (m, 1H); 4,01-4,05 (m, 2H); 4,20-4,24 (m, 2H); 7,60 (s, 1H). CL-EM: 214,13 (M+1).

2-(Ciclopropilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol

Una solución del Compuesto B (205 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (4,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (4,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la reacción se concentró y se neutralizó con hidróxido de amonio 2 N en metanol para dar el compuesto del título en forma de un sirope de color pardo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,17-1,23 (m, 2H); 1,31-1,38 (m, 2H); 2,84-2,91 (m, 1H); 3,96-3,99 (m, 4H); 7,82 (s, 1H). CL-EM: 214,13 (M+1).

Ejemplo 1

30 (2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluorofenil)-5-[2-(metilsulfonyl)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluorofenil)-5-[2-(metilsulfonyl)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-il}-carbamato de *tert*-butilo

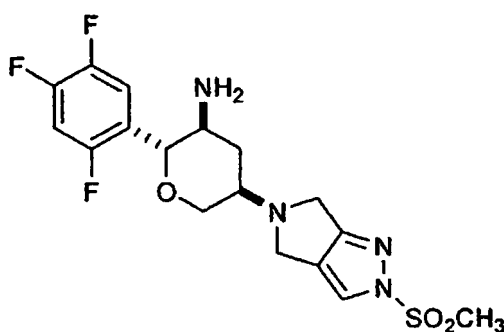
Una mezcla del Intermedio 2 (26,3 g, 80 mmol) y 2-(metilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol (Intermedio 5) (15,07 g, 80 mmol) en metanol anhidro (1,5 l) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la suspensión de color blanco resultante se le añadió decaborano (2,95 g, 24,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró metanol y el residuo se purificó en dos columnas 65i Biotage™, eluyendo con acetato de etilo al 5-50% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM: 499,10 (M+1).

Etapa B: (2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluorofenil)-5-[2-(metilsulfonyl)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahydro-2H-piran-3-amina

5 La retirada del grupo Boc en el producto de la Etapa A (13,78 g, 27,67 mmol) se completó con ácido trifluoroacético (100 ml) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se concentró y se neutralizó con MeOH al 25% e hidróxido de amonio al 2,5% en diclorometano. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el material en bruto resultante se purificó en una columna 65i Biotage™, eluyendo con MeOH al 1,25-5% e hidróxido de amonio al 0,125-0,5% en diclorometano. El material asilado se purificó adicionalmente por
10 recristalización en 5:1 de EtOAc/CH₂Cl₂ a 60 °C. El producto cristalino se lavó con 2:1 de EtOAc/hexanos frío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 1,71 (c, 1H, J = 12 Hz), 2,56-2,61 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,48 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,88-3,94 (m, 4H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,53 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,88(s, 1H). CL-EM: 399,04 (M+1).

Ejemplo 2



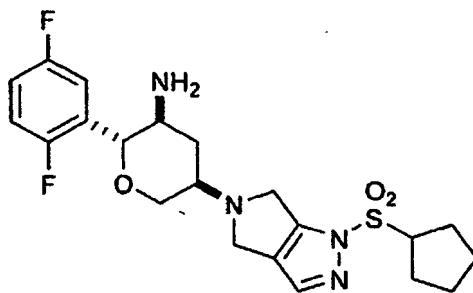
15 (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5-[2-(metilsulfonyl)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahydro-2H-piran-3-amina

Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-5-[2-(metilsulfonyl)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahydro-2H-piran-3-il}carbamato de terc-butilo

20 Una mezcla de Intermedio 1 (516 mg, 1,5 mmol) y 2-(metilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol (Intermedio 5) (280 mg, 1,5 mmol) en metanol anhidro (70 ml) se agitó durante 30 min antes de añadir decaborano (54,8 mg, 0,45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró y se purificó en una columna de sílice Biotage™ 40M, eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en diclorometano para retirar por lavado el isómero menor y metanol al 1,25% en diclorometano para eluir el compuesto del título que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: 517,05 (M+1).

25 Etapa B: (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5-[2-(metilsulfonyl)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahydro-2H-piran-3-amina

30 El intermedio obtenido en la Etapa A anterior (379 mg, 0,734 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se concentró y el material en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (40S Biotage™), eluyendo con metanol al 0-2%, que contenía NH₄OH 10%, en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (c, 1H, J = 12 Hz); 2,43-2,49 (m, 1H); 2,88 (td, 1H, J = 12, 6 Hz); 3,11-3,18 (m, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,40 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,48-3,92 (m, 4H); 4,23-4,28 (m, 2H); 7,14-7,20 (m, 1H); 7,36-7,42 (m, 1H); 7,86 (s, 1H). CL-EM: 417,12 (M+1).

Ejemplo 3

(2R,3R,5R)-2-(2,5-Difluorofenil)-5-[1-(ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

5 Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5 (4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla del Intermedio 2 (50,1 mg, 0,15 mmol) y 1-(ciclopentilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol (Intermedio 4) (35 mg, 0,15 mmol) en metanol anhidro (1,0 ml) se agitó durante 30 min antes de añadir decaborano (5,32 mg, 0,044 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó en placas de cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo al 50% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de una película incolora. CL-EM: 553,46 (M+1).

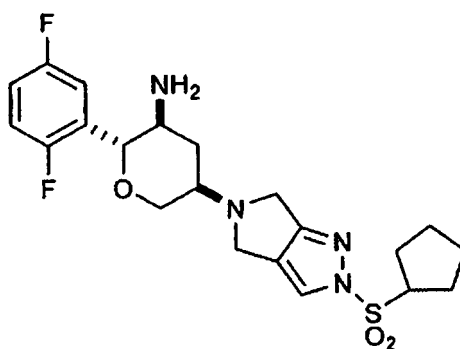
10 y se purificó en placas de cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo al 50% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de una película incolora. CL-EM: 553,46 (M+1).

Etapa: (2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluorofenil)-5-[1-(ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

Una solución del intermedio obtenido en la Etapa A anterior (49 mg, 0,089 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con metanol al 5% que contenía NH₄OH al 10% en diclorometano para dar el compuesto del título.

15 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,54 (c, 1H, J = 12 Hz); 1,62-1,77 (m, 4H); 1,92-2,08 (m, 4H); 2,42-2,49 (m, 1H); 2,98-3,06 (m, 1H); 3,07-3,14 (m, 1H); 3,40 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,87-3,91 (m, 2H); 4,01-4,08 (m, 1H); 4,09-4,17 (m, 2H); 4,20-4,27 (m, 1H); 4,34 (d, 1H, J = 10 Hz); 7,08-7,18 (m, 2H); 7,20-7,25 (m, 1H); 7,64 (s, 1H). CL-EM: 453,10 (M+1).

20 4,20-4,27 (m, 1H); 4,34 (d, 1H, J = 10 Hz); 7,08-7,18 (m, 2H); 7,20-7,25 (m, 1H); 7,64 (s, 1H). CL-EM: 453,10 (M+1).

Ejemplo 4

Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

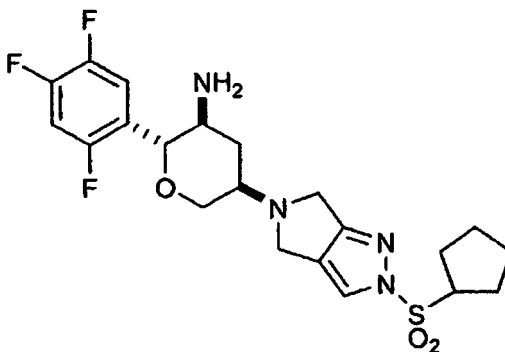
25 Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluorofenil)-5-[2-(ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5 (4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla del Intermedio 2 (92 mg, 0,28 mmol) y 2-(ciclopentilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol (Intermedio 4) (68 mg, 0,28 mmol) en metanol anhidro (2,0 ml) se agitó durante 30 min antes de añadir decaborano (10,3 mg, 0,085 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó en placas de cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo al 30% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 553,37 (M+1).

30 y se purificó en placas de cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo al 30% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 553,37 (M+1).

Etapa B: Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

5 Una solución del intermedio obtenido en la Etapa A anterior (90 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (6 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,61-1,74 (m, 4H); 1,92-2,08 (m, 4H); 2,11 (c, 1H, J = 12 Hz); 2,78-2,84 (m, 1H); 3,68 (td, 1H, J = 12,4 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,88-3,96 (m, 1H); 4,02-4,10 (m, 1H); 4,49-4,67 (m, 5H); 4,71 (d, 1H, J = 12 Hz); 7,19-7,27 (m, 2H); 7,28-7,33 (m, 1H); 8,09(s, 1H). CL-EM: 453,04 (M+1).

Ejemplo 5

10 Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-5-[2-(ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

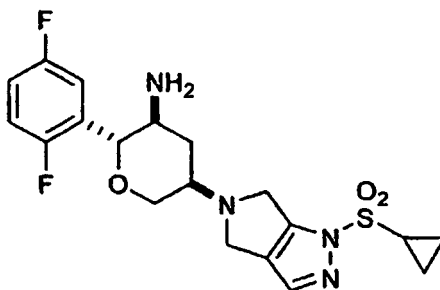
Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5-[2-(ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *terc*-butilo

15 Una mezcla del Intermedio 1 (97 mg, 0,28 mmol) y 2-(ciclopentilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol (Intermedio 4) (68 mg, 0,28 mmol) en metanol anhidro (2,0 ml) se agitó durante 30 min antes de añadir decaborano (10,3 mg, 0,085 mmol). Después de agitar a TA durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó en placas de cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo al 30% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 571,34 (M+1).

20 Etapa B: Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-5-[2-(ciclopentilsulfonil)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

Una solución del intermedio obtenido en la Etapa A anterior (93 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (6 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título.

25 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,71-1,76 (m, 4H); 1,92-2,08 (m, 4H); 2,12 (c, 1H, J = 12 Hz); 2,79-2,85 (m, 1H); 3,64 (td, 1H, J = 10, 6 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,90-3,98 (m, 1H); 4,02-4,10 (m, 1H); 4,48-4,54 (m, 1H); 4,57-4,72 (m, 5H); 7,24-7,33 (m, 1H); 7,46-7,54 (m, 1H); 8,10 (s, 1H). CL-EM: 471,04 (M+1).

Ejemplo 6

30 Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(ciclopropilsulfonil)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

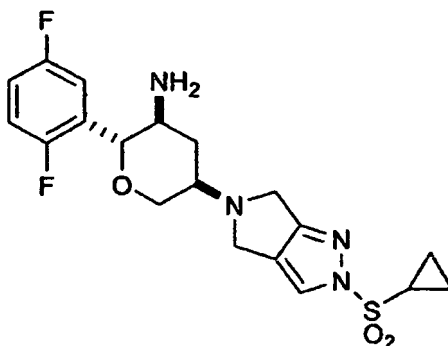
Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(ciclopropilsulfonil)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla del Intermedio 2 (26 mg, 0,08 mmol) y 1-(ciclopropilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol (Intermedio 6) (18 mg, 0,084 mmol) en metanol anhidro (1,0 ml) se agitó durante 30 min antes de añadir decaborano (2,9 mg, 0,024 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó en placas de cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo al 50% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 525,2 (M+1).

Etapa B: Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(ciclopropilsulfonyl)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

Una solución del intermedio obtenido en la Etapa A anterior (52 mg, 0,099 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó en HPLC de fase inversa usando H₂O/acetonitrilo que contenía 0,05 de TFA v/v, para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,21-1,27 (m, 2H); 1,38-1,43 (m, 2H); 2,06 (c, 1H, J = 14 Hz); 2,73-2,79 (m, 1H); 2,29-3,06 (m, 1H); 3,57-3,64 (m, 1H); 3,74 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,81-3,90 (m, 1H); 4,44-4,54 (m, 3H); 4,69 (d, 1H, J = 12 Hz); 4,71-4,81 (m, 2H); 7,18-7,26 (m, 2H); 7,27-7,32 (m, 1H); 7,74(s, 1H). CL-EM: 425,21 (M+1).

Ejemplo 7



Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(ciclopropilsulfonyl)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

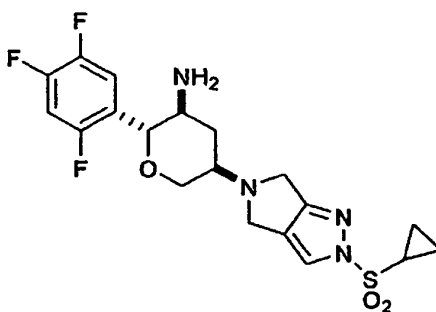
Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(ciclopropilsulfonyl)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de terc-butilo

Una mezcla del Intermedio 2 (1,10 g, 3,38 mmol) y 2-(ciclopropilsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol (Intermedio 6) (600 mg, 2,81 mmol) en metanol anhidro (80 ml) se agitó durante 30 min antes de añadir decaborano (206 mg, 1,7 mmol). Después de agitar a TA durante 18 h, la reacción se concentró y se purificó en placas de cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con metanol al 5% y NH₄OH al 1% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 425,01 (M+1).

Etapa B: Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(ciclopropilsulfonyl)-2,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

Una solución del intermedio de la Etapa A anterior (93 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (6 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,17-1,23 (m, 2H); 1,34-1,40 (m, 2H); 2,08 (c, 1H, J = 12 Hz); 2,80 (d, 1H, J = 12 Hz); 2,91-2,97 (m, 1H); 3,58-3,66 (m, 1H); 3,76 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,82-3,90 (m, 1H); 4,47-4,62 (m, 5H); 4,70 (d, 1H, J = 10 Hz); 7,18-7,26 (m, 2H); 7,28-7,32 (m, 1H); 8,05 (s, 1H). CL-EM: 425,01 (M+1).

Ejemplo 8



Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-5-[2-(ciclopropilsulfonil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

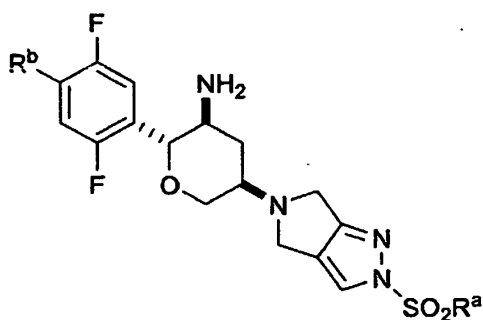
Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-Trifluorofenil)-5-[2-(ciclopropilsulfonil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-il}carbamato de terc-butilo

5 Una mezcla del Intermedio 1 (94 mg, 0,27 mmol) y 2-(ciclopropilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol (Intermedio 6) (58 mg, 0,27 mmol) en metanol anhidro se agitó durante 30 min antes de añadir decaborano (10 mg, 0,083 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó en placas de cromatografía preparativa de capa fina, eluyendo con acetato de etilo al 50% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 543,30 (M+1).

10 Etapa B: Sal trifluoroacetato de (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-5-[2-(ciclopropilsulfonil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina

15 Una solución del producto obtenido en la Etapa A anterior (74 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (6 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,18-1,24 (m, 2H); 1,35-1,40 (m, 2H); 2,12 (c, 1H, J = 12 Hz); 2,79-2,86 (m, 1H); 2,92-2,98 (m, 1H); 3,64 (td, 1H, J = 12, 6 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,90-3,98 (m, 1H); 4,48-4,54 (m, 1H); 4,57-4,72 (m, 5H); 7,25-7,32 (m, 1H); 7,46-7,53 (m, 1H); 8,08 (s, 1H). CL-EM: 443,04 (M+1).

Los siguientes Ejemplos adicionales se fabricaron esencialmente siguiendo los procedimientos descritos para los Ejemplos 1 a 8.



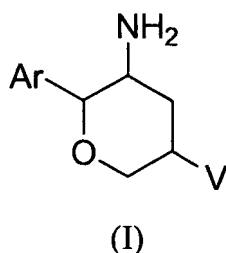
Ejemplo	R ^a	R ^b	CL-EM
9	-CH ₂ CH ₃	H	413,01
10	-CH ₂ CH ₃	F	431,15
11	-CH(CH ₃) ₂	H	427,30
12	-CH(CH ₃) ₂	F	445,04
13	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	427,11
14	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	445,13
15		H	465,23
16		H	462,05
17		H	529,2

20 Ejemplo de una formulación farmacéutica

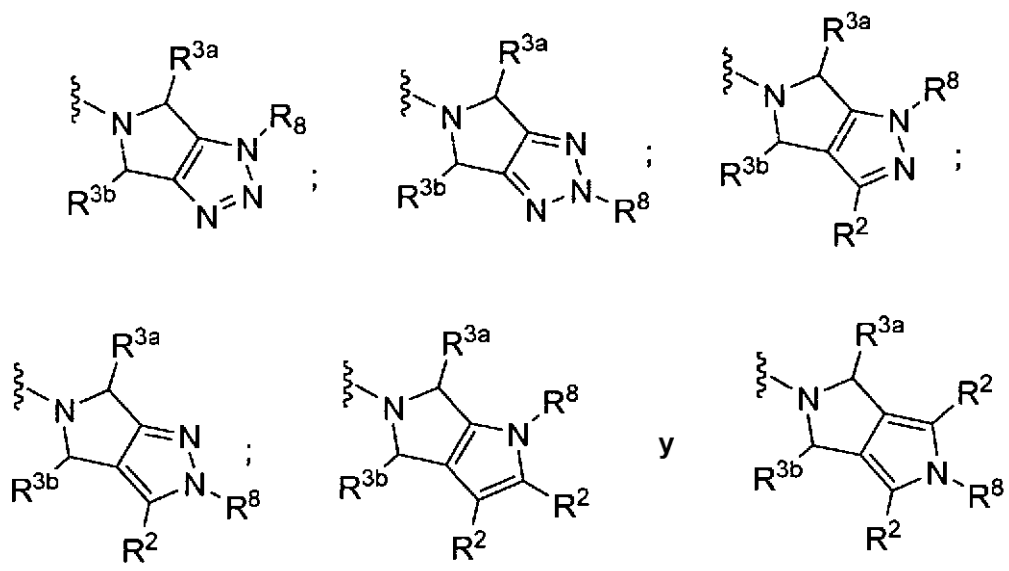
25 Como realización específica de una composición farmacéutica oral, un comprimido de 100 mg de potencia se compone de 100 mg de uno cualquiera de los Ejemplos, 268 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de croscarmelosa sódica, y 4 mg de estearato de magnesio. El ingrediente activo, la celulosa microcristalina, y la croscarmelosa se mezclan primero. La mezcla después se lubrica mediante el estearato de magnesio y se prensa en comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula estructural I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que V está seleccionado entre el grupo que consiste en:



Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes R^1 ; cada R^1 está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en:

10 halógeno,
 ciano,
 hidroxi,
 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor y
 alcoxi C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

cada R^2 está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en

15 hidrógeno,
 halógeno,
 ciano,
 alcoxi C_{1-10} , en el que el alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxi,
 20 alquilo C_{1-10} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxi,
 alqueno C_{2-10} , en el que el alqueno está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxi,
 25 $(CH_2)_n$ -arilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxi, halógeno, ciano, nitro, CO_2H , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ,
 en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor,
 $(CH_2)_n$ -heteroarilo, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxi, halógeno, ciano, nitro, CO_2H , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6}
 y alcoxi C_{1-6} , en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor,
 30 $(CH_2)_n$ -heterociclilo, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes

seleccionados independientemente entre oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CO₂H, alquiloalcarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor,

5 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CO₂H, alquiloalcarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor,

(CH₂)_n-COOH,
(CH₂)_n-COOalquilo C₁₋₆,

10 (CH₂)_n-NR⁴R⁵,

(CH₂)_n-CONR⁴R⁵,

(CH₂)_n-OCONR⁴R⁵,

(CH₂)_n-SO₂NR⁴R⁵,

(CH₂)_n-SO₂R⁶,

15 (CH₂)_n-NR⁷SO₂R⁶,

(CH₂)_n-NR⁷CONR⁴R⁵,

(CH₂)_n-NR⁷COR⁷ y

(CH₂)_n-NR⁷CO₂R⁶;

20 en el que cualquier átomo de carbono de metileno individual (CH₂) en (CH₂)_n está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, en el que el alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor;

cada uno de R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

cada uno de R⁴ y R⁵ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en

25 hidrógeno,

(CH₂)_m-fenilo,

(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₆ y

alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxilo y en el que el fenilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor;

30 o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado entre azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor;

35 cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxilo;

R⁷ es hidrógeno o R⁶;

R⁸ está seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 40
- SO₂alquilo C₁₋₆,
 - SO₂cicloalquilo C₃₋₆,
 - SO₂-arilo,
 - SO₂-heteroarilo,

45 en el que el alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor y en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CO₂H, alquiloalcarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en el que el alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor;

cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3; y

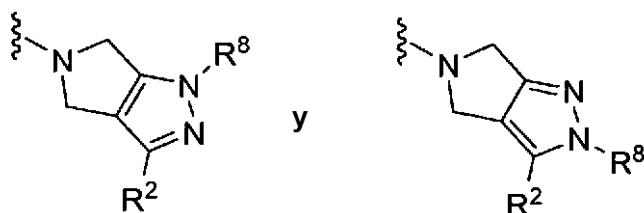
cada m es independientemente 0, 1 o 2.

50 2. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que Ar está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

3. El compuesto de la Reivindicación 2, en la que Ar es 2,5-difluorofenilo o 2,4,5-trifluorofenilo.

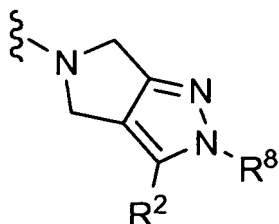
4. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno.

55 5. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que V está seleccionado entre el grupo que consiste en:



6. El compuesto de la Reivindicación 5, en el que R² es hidrógeno.

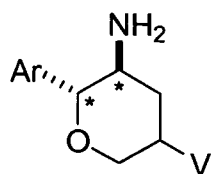
7. El compuesto de la Reivindicación 5, en el que V es



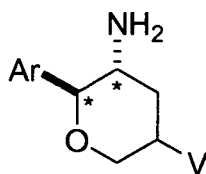
5 y R² es hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁸ es -SO₂alquilo C₁₋₆ o -SO₂cicloalquilo C₃₋₆, en el que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor.

9. El compuesto de la Reivindicación 1 de fórmula estructural Ia o Ib que tiene la configuración estereoquímica indicada en los dos átomos de carbono estereogénicos marcada con un *:



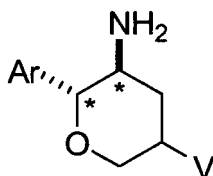
(Ia)



(Ib)

10

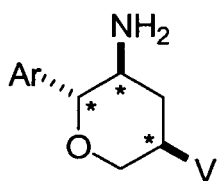
10. El compuesto de la Reivindicación 9 de fórmula estructural Ia que tiene la configuración estereoquímica absoluta indicada en los dos átomos de carbono estereogénicos marcada con un *:



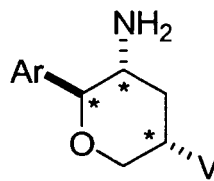
(Ia)

15

11. El compuesto de la Reivindicación 9 de fórmulas estructurales Ic e Id que tiene la configuración estereoquímica indicada en los tres átomos de carbono estereogénicos marcada con un *:

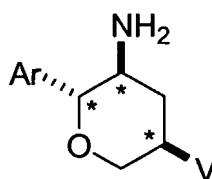


(Ic)



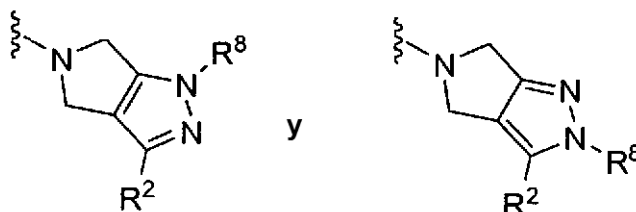
(Id)

12. El compuesto de la Reivindicación 11 de fórmula estructural Ic que tiene la configuración estereoquímica absoluta indicada en los tres átomos de carbono estereogénicos marcados con un *:



(Ic)

5 13. El compuesto de la Reivindicación 12, en el que V está seleccionado entre el grupo que consiste en:

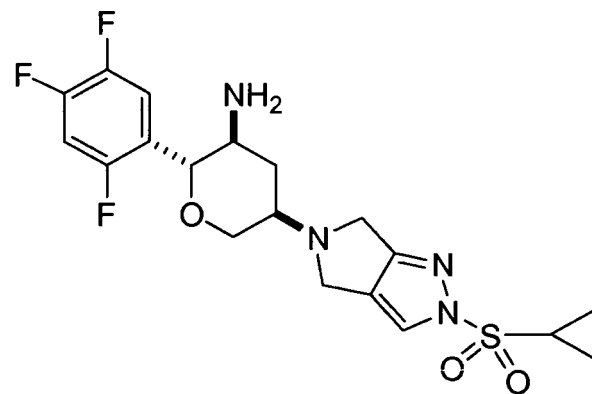
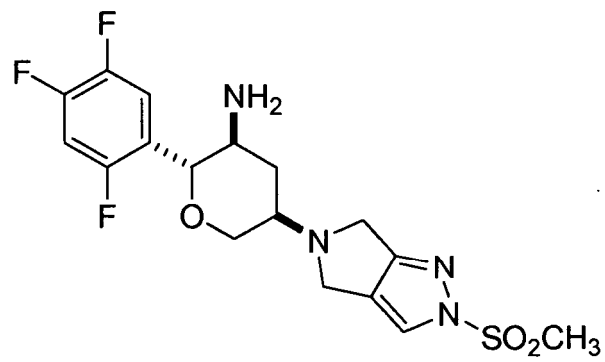
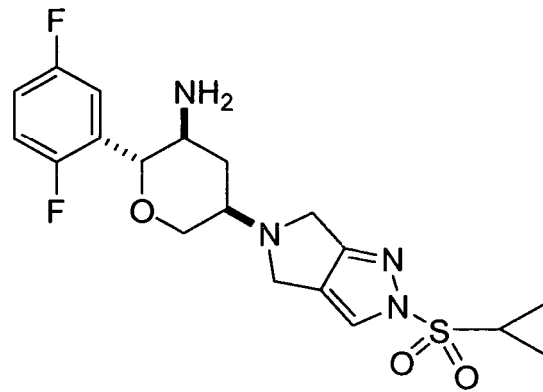
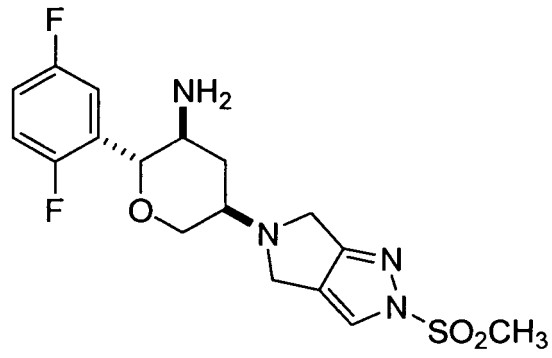


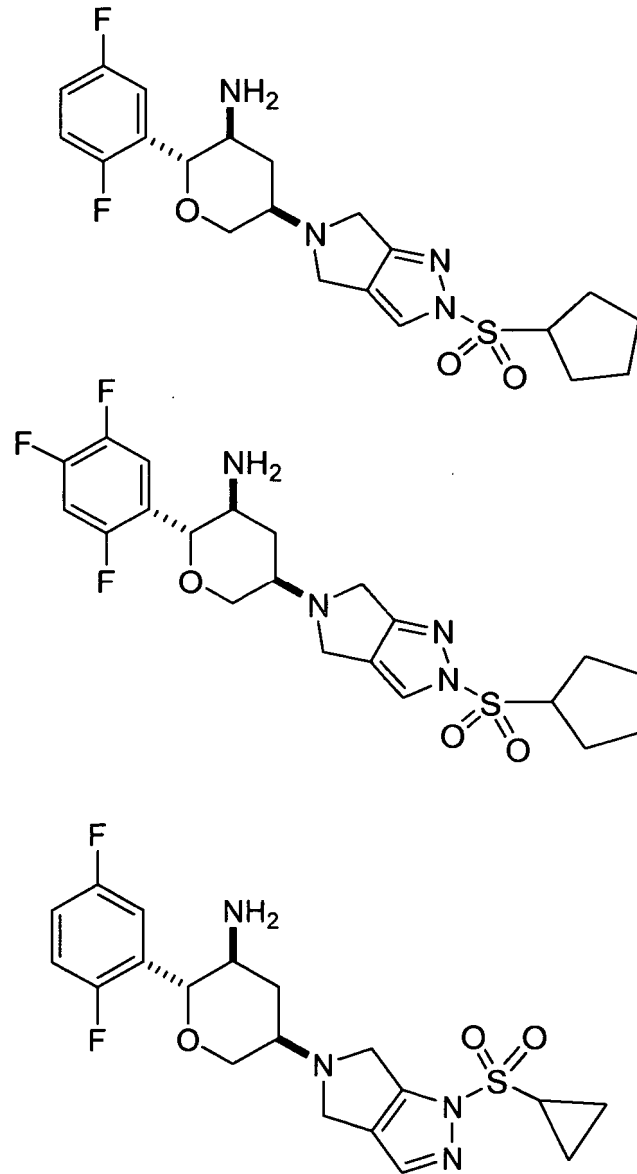
14. El compuesto de la Reivindicación 13, en el que R² es hidrógeno, y R⁸ es -SO₂alquilo C₁₋₆ o -SO₂cicloalquilo C₃₋₆, en el que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor.

10 15. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que cada R² está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; y cicloalquilo C₃₋₆, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, en el que el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor.

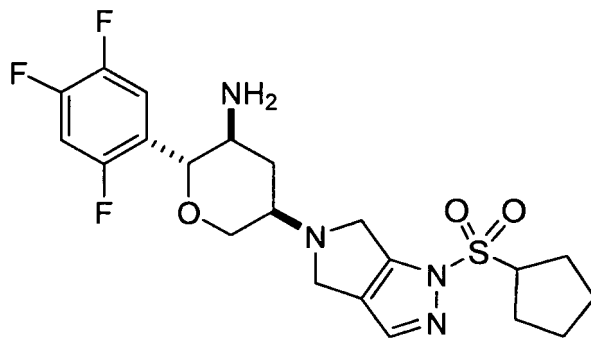
15 16. El compuesto de la Reivindicación 15, en el que cada R² es hidrógeno.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está seleccionado entre el grupo que consiste en:





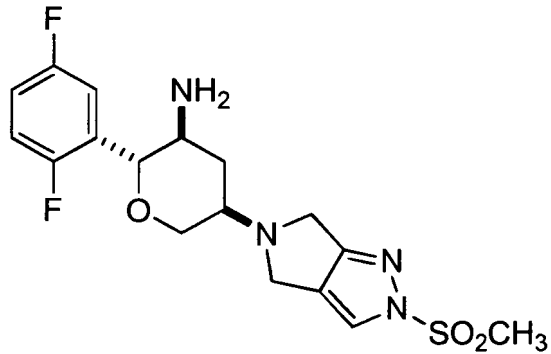
y



;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en terapia.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, hiperglucemia o diabetes tipo 2.

22. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de resistencia a la insulina, hiperglucemia o diabetes tipo 2.