

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 916**

51 Int. Cl.:

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61K 31/69** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2004 E 04810839 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 1689757**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos de ácido borónico**

30 Prioridad:

**12.11.2003 US 519566 P**

**25.03.2004 US 557011 P**

**30.07.2004 US 592972 P**

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

**15.12.2014**

73 Titular/es:

**SINO-MED INTERNATIONAL ALLIANCE, INC.**

**(100.0%)**

**103 Carnegie Center Drive, Suite 300**

**Princteton, NJ 08540, US**

72 Inventor/es:

**CAMPBELL, DAVID, ALAN y**

**WINN, DAVID**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 524 916 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

Compuestos heterocíclicos de ácido borónico.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de ácido borónico y a su utilización como inhibidores de amino-dipeptidasas de escisión de la post-prolina/alanina. La invención también se refiere a procedimientos de utilización de dichos inhibidores, solos o con otro agente terapéutico, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con DPP-IV, tales como la diabetes tipo II y complicaciones de la diabetes, hiperglucemia, síndrome X, hiperinsulinemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, así como diversas enfermedades inmunomoduladoras y la enfermedad intestinal inflamatoria crónica. Por lo tanto, la invención tiene aplicaciones en la química medicinal, farmacológica y en técnicas médicas.

15 **Antecedentes de la invención**

Los comentarios siguientes sobre antecedentes es una ayuda para la comprensión de la presente invención. La inclusión de estos comentarios no es una admisión referente a la naturaleza o al contenido de la técnica anterior.

20 La dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) es una serina proteasa que pertenece a un grupo de las amino-dipeptidasas de escisión de la post-prolina/alanina. DPP-IV cataliza la liberación de un dipéptido con extremo N-terminal solamente de proteínas con prolina o alanina penúltimas en el extremo N-terminal.

25 La función fisiológica de la DPP-IV no se ha demostrado completamente. Se cree que desempeña una función importante en el metabolismo de los neuropéptidos, la activación de los linfocitos T, la ulceración gástrica, dispepsia funcional, la obesidad, la regulación del apetito, alteración de la glucosa en ayunas (IFG), y la diabetes. En particular, se ha implicado a la DPP-IV en el control del metabolismo de la glucosa debido a que sus sustratos incluyen las hormonas insulinótropas, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP), que se inactivan por eliminación de sus dos aminoácidos del extremo N-terminal.

30 La administración *in vivo* de inhibidores sintéticos de DPP-IV evita la degradación en el extremo N-terminal de GLP-1 y GIP, produciendo mayores concentraciones plasmáticas de estas hormonas, aumento de la secreción de insulina y, por tanto, una mejor tolerancia a la glucosa.

35 Por lo tanto, se han propuesto dichos inhibidores para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo II, una enfermedad caracterizada por una disminución de tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.

40 Se han descubierto amino-dipeptidasas de escisión de post-prolina/alanina, incluidas DPP7, DPP8, DPP9, y proteínas de activación de fibroblastos (PAF), que tienen especificidad de DPP-IV para el sustrato y el inhibidor. Por lo tanto, los inhibidores de este tipo pueden afectar a múltiples miembros del grupo enzimático. La función fisiológica concreta de cada una de estas enzimas de escisión de post-prolina/alanina no está bien definida. En consecuencia, la inhibición de cada uno de ellas por separado, un subconjunto de ellas o todos ellas al mismo tiempo tendría(n) efecto(s) fisiológico(s) dudoso(s).

45 La dislipidemia diabética se caracteriza por múltiples anomalías de lipoproteínas, incluidas concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos moderadamente altas, pequeñas partículas de LDL y concentraciones bajas de colesterol HDL. Los resultados de recientes ensayos clínicos ponen de manifiesto efectos beneficiosos del tratamiento para reducir el colesterol en pacientes diabéticos y no diabéticos, apoyando de este modo un mayor énfasis en el tratamiento de la dislipidemia diabética. Esta necesidad de tratamiento intensivo de la dislipidemia diabética fue defendida por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

50 La obesidad es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de muchas enfermedades muy frecuentes, tales como la aterosclerosis, la hipertensión y la diabetes. La frecuencia de personas obesas y con ello también de estas enfermedades está aumentando en todo el mundo industrializado. Excepto por ejercicio, dieta y restricción de alimentos no existe actualmente ningún tratamiento farmacológico convincente para reducir el peso corporal de manera eficaz y aceptable. Sin embargo, debido a su efecto indirecto pero importante como factor de riesgo en las enfermedades mortales y frecuentes, será importante para encontrar un tratamiento para la obesidad o la regulación del apetito. Incluso la obesidad moderada aumenta el riesgo de muerte prematura, diabetes, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad de la vesícula biliar y determinados tipos de cáncer. En el mundo occidental industrializado la prevalencia de la obesidad ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Debido a la alta prevalencia de la obesidad y sus consecuencias para la salud, su prevención y el tratamiento debe ser una alta prioridad de la salud pública.

65 En la actualidad varias técnicas están disponibles para efectuar la pérdida de peso inicial. Por desgracia, la pérdida de peso inicial no es un objetivo terapéutico óptimo. Más bien, el problema es que la mayoría de los pacientes

obesos recuperan finalmente su peso. Unos medios eficaces para afianzar y/o mantener la pérdida de peso son el principal reto en el tratamiento de la obesidad hoy en día.

5 Por consiguiente, existe una necesidad de compuestos que sean útiles para la inhibición de DPP-IV sin suprimir el sistema inmunitario.

10 Se ha demostrado que varios compuestos inhiben la DPP-IV, pero todos ellos tienen limitaciones en relación con la potencia, estabilidad, selectividad, toxicidad, y/o propiedades farmacodinámicas. Dichos compuestos se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO 98/19998, WO 00/34241, la patente US nº 6.124.305 (Novartis AG), y el documento WO 99/38501 (Trustees of Tufts University) y el documento WO 95/15309.

**Sumario de la invención**

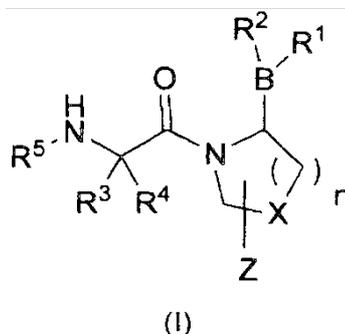
15 La presente invención proporciona inhibidores de DPP-IV que son eficaces en el tratamiento de afecciones que pueden ser reguladas o normalizadas por la inhibición de DPP-IV. Más particularmente, la invención se refiere a heterociclos que contienen ácido borónico y sus derivados que inhiben la DPP-IV, y a procedimientos para preparar dichos compuestos. Además, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención, y combinaciones de los mismos, incluidos uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos; procedimientos para inhibir la DPP-IV que comprenden la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo; y compuestos para utilización como producto farmacéutico, y su utilización en un procedimiento para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que se regula o normaliza por inhibición de la DPP-IV.

**Breve descripción del dibujo**

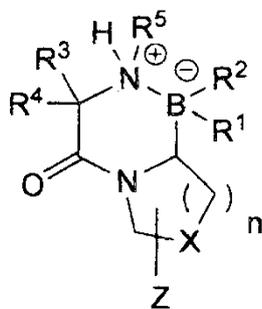
25 La figura 1 muestra la dependencia del pH del porcentaje de formas isómeras lineales y cíclicas presentes en solución acuosa de un compuesto de la invención.

**Descripción detallada de la invención**

30 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



35 incluidos los isómeros cíclicos de los mismos de fórmula



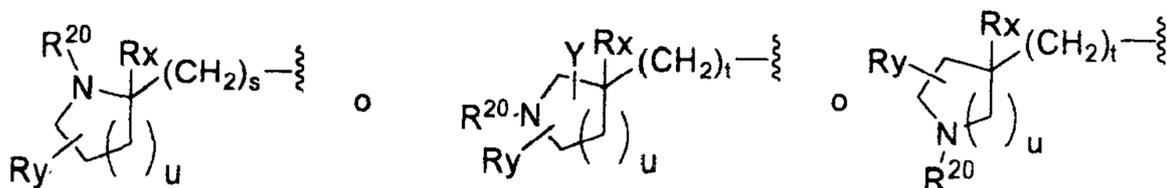
40 estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismos, en los que:  
n es 1;

X es CH<sub>2</sub>;

Z es H;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independiente o conjuntamente son -OH; un hidroxilo portador de un grupo protector de ácido borónico; o un grupo capaz de hidrolizarse a un grupo hidroxilo en una solución acuosa a pH fisiológico o en los líquidos biológicos;

5 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es:



en las que

10 R<sup>20</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, cicloalquil(C<sub>3-8</sub>)carbonilo; bencilo, benzoílo, alquil(C<sub>1-6</sub>)oxicarbonilo, aralquioxicarbonilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, tiazolilo sustituido en fenilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo o fenilsulfonilo; en los que los grupos bencilo, benzoílo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo,

15 fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo están opcionalmente monosustituidos o independientemente disustituidos con R<sup>12</sup>;

20 R<sup>12</sup> es halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo, carboxi, acetamido, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroximetilo, trifluorometoxi, sulfamoílo, carbamoílo, sulfonamido, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, arilo o heteroarilo; en los que los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente monosustituidos o independientemente plurisustituidos con R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> es halógeno, alquilo(C<sub>1-10</sub>), alcoxi(C<sub>1-10</sub>), alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-10</sub>)amino, bencilo, benciloxi, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroximetilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilitio, N-hidroxiamino, ciano, carboxi, acetamido, hidroxilo, sulfamoílo, sulfonamido, carbamoílo;

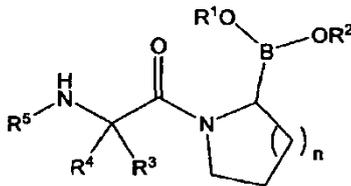
25 R<sub>x</sub> es hidrógeno; alquilo(C<sub>1-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bencilo o fenilo; en el que los grupos bencilo y fenilo están opcionalmente monosustituidos o independientemente disustituidos en el anillo con R<sup>12</sup>;

30 R<sub>y</sub> se encuentra ausente o es halógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alcoxi(C<sub>1-8</sub>), O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido; o fenilo;

s es de 1 a 6; t es de 0 a 6; y u es de 0 a 3; y,

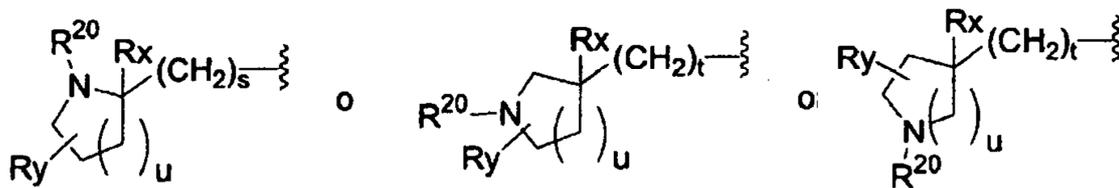
en las que un enlace dividido en dos por una línea ondulada significa un punto de acoplamiento.

35 Los compuestos de fórmula I comprenden los que presentan la fórmula con la estructura siguiente:



40 En algunas formas de realización de compuestos de fórmula IA, en la que n es 1 y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno, R<sup>5</sup> no es metilo.

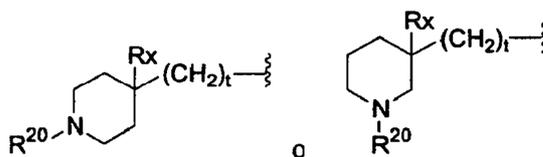
Los compuestos de fórmula I comprenden los en los que X es CH<sub>2</sub>; el anillo que contiene X está saturado; CR'R "es, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno ausente; y R<sup>5</sup> es un grupo de la fórmula:



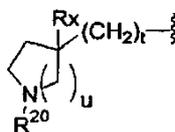
45 en la que R<sup>20</sup> es hidrógeno; alquilo(C<sub>1-8</sub>); alquil(C<sub>1-6</sub>)carbonilo; dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; cicloalquil(C<sub>3-8</sub>)carbonilo;

bencilo; benzoílo; alquil(C<sub>1-6</sub>)oxicarbonilo; aralquilocarbonilo; piridina; pirimidina; fenilo; tiazolilo sustituido con fenilo; fenilaminocarbonilo; alquilsulfonilo o fenilsulfonilo; en los que los grupos bencilo, benzoílo, piridina, pirimidina, fenilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo y fenilsulfonilo están opcionalmente monosustituido o independientemente disustituidos con R<sup>12</sup>; R<sub>x</sub> es hidrógeno; alquilo(C<sub>1-8</sub>); cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>); bencilo; fenilo; en el que los grupos bencilo y fenilo están opcionalmente monosustituido o independientemente disustituido en el anillo con R<sup>12</sup>; R<sub>y</sub> no está o es halógeno, alquilo (C<sub>1-8</sub>) alquilo, alcoxi (C<sub>1-8</sub>), O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido; o fenilo;

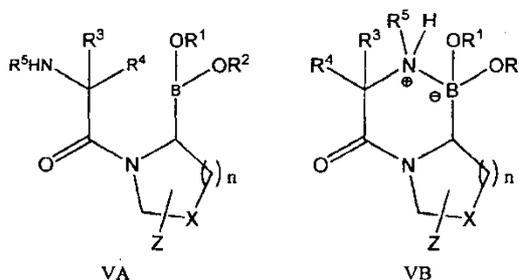
s es de 1 a 6; t es de 0 a 6; y u es de 0 a 3. En algunas de dichas formas de realización, R<sup>5</sup> presenta la fórmula:



En otras de dichas formas de realización, R<sup>5</sup> es



Se ha descubierto además que determinados compuestos de ácido borónico de la invención pueden existir, ya sea como isómeros lineales o cíclicos. Por lo general, dichos compuestos forman una mezcla en equilibrio en solución acuosa. Como se muestra en la figura 1, la concentración de los dos isómeros de dichos compuestos suele ser dependiente del pH. Por lo tanto, es de esperar que existan dichos compuestos de la invención en forma de mezcla de isómeros lineales y cíclicos *in vivo*. Por otra parte, las formas cíclicas de los compuestos de la invención pueden servir como nuevos profármacos, disponibles por vía oral. Por lo tanto, en este aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que presentan la fórmula VA, VB o una mezcla de los mismos:



incluidos isómeros cíclicos de los mismos de fórmula VB,

estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

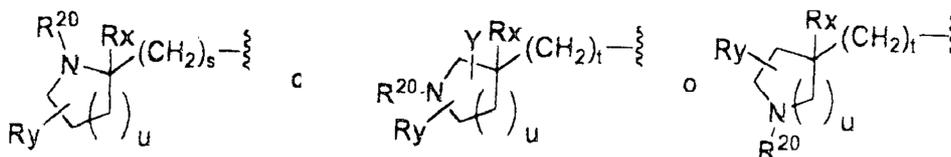
n es 1;

X es CH<sub>2</sub>;

Z es H;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente o juntos son hidrógeno; un grupo protector de ácido borónico; o un grupo que puede hidrolizarse a un grupo hidroxilo en una solución acuosa a pH fisiológico o en líquidos biológicos;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es:



en las que

R<sup>20</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, cicloalquil(C<sub>3-8</sub>)carbonilo; bencilo, benzoílo, alquil(C<sub>1-6</sub>)oxicarbonilo, aralquioxicarbonilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, tiazolilo sustituido con fenilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo o fenilsulfonilo; en los que los grupos bencilo, benzoílo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo y fenilsulfonilo están opcionalmente monosustituídos o independientemente disustituídos con R<sup>12</sup>;

R<sup>12</sup> es halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo, carboxi, acetamido, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroximetilo, trifluorometoxi, sulfamoílo, carbamoílo, sulfonamido, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, arilo o heteroarilo; en los que los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente monosustituídos o independientemente plurisustituídos con R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> es halógeno, alquilo(C<sub>1-10</sub>), alcoxi(C<sub>1-10</sub>), alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-10</sub>) amino, bencilo, benciloxi, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroximetilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, N-hidroxiamino, ciano, carboxi, acetamido, hidroxilo, sulfamoílo, sulfonamido, carbamoílo;

R<sub>x</sub> es hidrógeno; alquilo(C<sub>1-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bencilo o fenilo; en el que los grupos bencilo y fenilo están opcionalmente monosustituídos o independientemente disustituídos en el anillo con R<sup>12</sup>;

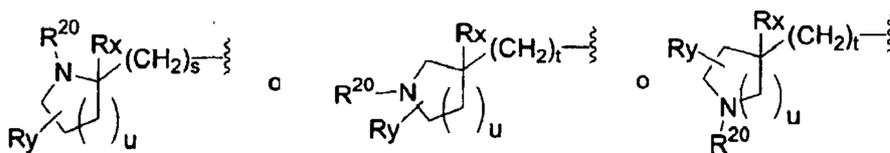
R<sub>y</sub> no está o es halógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alcoxi(C<sub>1-8</sub>), O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido; o fenilo;

s es de 1 a 6; t es de 0 a 6; y u es de 0 a 3;

en las que un enlace dividido en dos por una línea ondulada significa un punto de acoplamiento.

En algunas formas de realización de compuestos de fórmula VA y VB, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independiente o conjuntamente son el grupo protector de ácido borónico formado a partir de (+)-pinanodiol; pinacol; 1,2-diciclohexil-etanodiol; 1,2-etanodiol; 2,2-dietanolamina; 1,3-propanodiol; 2,3-butanodiol, tartrato de diisopropilo; 1,4-butanodiol; diisopropiletanodiol; (S,S)-5,6-decanodiol; 1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol; (2R,3R)-1,4-dimetiloxi-1,1,4,4-tetrafenil-2,3-butanodiol; metanol; etanol; isopropanol; catecol; o 1-butanol. En otras formas de realización, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente o juntos son un grupo que puede hidrolizarse a un grupo hidroxilo en una solución acuosa a pH fisiológico o en líquido biológico formado a partir de 1,2-diciclohexiletanodiol; 1,2-etanodiol; 1,3-propanodiol; 2,3-butanodiol, 1,4-butanodiol; diisopropiletanodiol; metanol; etanol; isopropanol o 1-butanol.

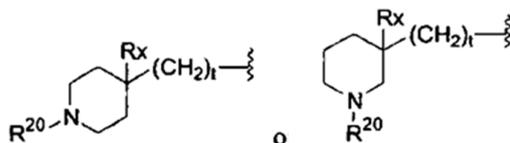
En algunas formas de realización de compuestos de fórmula VA o VB, X es CH<sub>2</sub>; el anillo que contiene X está saturado; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; y R<sup>5</sup> es un grupo de la fórmula:



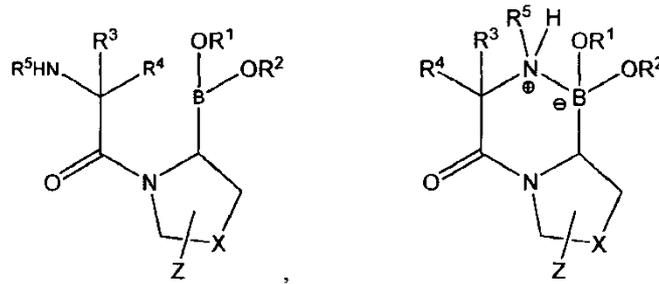
donde R<sup>20</sup> es hidrógeno; alquilo(C<sub>1-8</sub>); alquilo(C<sub>1-6</sub>)carbonilo; di-alquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo; cicloalquil(C<sub>3-8</sub>) carbonilo con; bencilo; benzoílo; alquil(C<sub>1-6</sub>)oxicarbonilo; aralquioxicarbonilo, piridina; pirimidina; fenilo; anillo de tiazol sustituido con fenilo; fenilaminocarbonilo; alquilsulfonilo; o fenilsulfonilo; donde los grupos bencilo, benzoílo, piridina, pirimidina, fenilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo y fenilsulfonilo están opcionalmente monosustituído o independientemente disustituído con R<sup>12</sup>; R<sub>x</sub> es hidrógeno; alquilo(C<sub>1-8</sub>); cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>); bencilo; fenilo; en el que los grupos bencilo y fenilo, están opcionalmente monosustituídos o independientemente disustituídos en el anillo con R<sup>12</sup>; R<sub>y</sub> no está o es halógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alcoxi(C<sub>1-8</sub>), O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido; o fenilo;

s es de 1 a 6; t es de 0 a 6; y u es 0 a 3; o

En algunas de dichas formas de realización, R<sup>5</sup> presenta la fórmula:

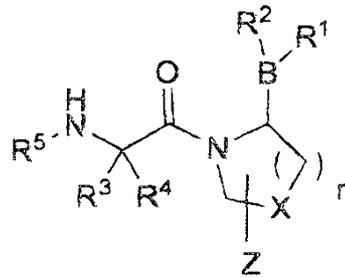


En determinadas formas de realización de compuestos de fórmula VA o VB, los compuestos presentan la fórmula:



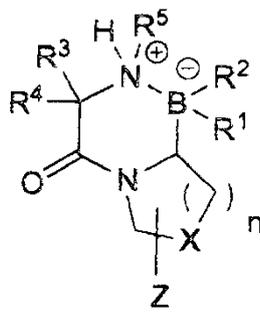
o una mezcla de los mismos.

- 5 En otro aspecto todavía, la invención proporciona inhibidores de ácido borónico de dipeptidil peptidasa-IV con una constante de inhibición de 10 micromolar o menos para la dipeptidil peptidasa-IV. Dichos inhibidores comprenden una boroprolina (incluidas boropirrolidinas, boropiperidinas y borozepanes) unida a un aminoácido a través de un enlace amida. El aminoácido puede ser un beta-aminoácido (incluidas formas cíclicas, tales como un N-cicloalquil-  
 10 alfa-aminoácido, un N-heterociclicil-alfa-aminoácido, un alfa-aminoácido cíclico que tiene al menos un sustituyente en el anillo de ácido alfa-amino o que tiene un anillo distinto de pirrolidina o glicina N-sustituída. En algunas formas de realización, el inhibidor de ácido borónico es de fórmula I:



(I)

- 15 incluidos los isómeros cíclicos de los mismos de fórmula



- 20 los estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

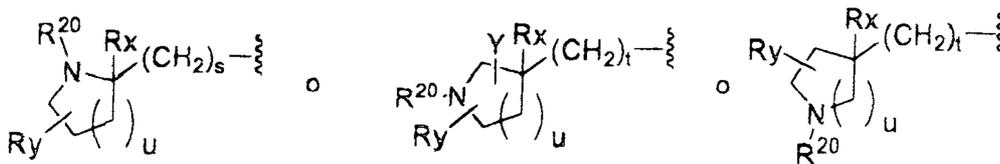
n es 1;

X es CH<sub>2</sub>;

- 25 Z es H;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente o juntos son hidrógeno; un grupo protector de ácido borónico, o un grupo que puede hidrolizarse a un grupo hidroxilo en una solución acuosa a pH fisiológico o en líquidos biológicos;

- 30 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es:



en las que

5  $R^{20}$  es hidrógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, di-alquil(C<sub>1-6</sub>)amino-carbonilo, cicloalquil(C<sub>3-8</sub>)carbonilo, bencilo, benzoílo, alquil(C<sub>1-6</sub>)oxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, tiazolilo sustituido con fenilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, o fenilsulfonilo; en los que los grupos bencilo, benzoílo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo y fenilsulfonilo están opcionalmente monosustituidos o independientemente disustituidos con  $R^{12}$ ;

10  $R^{12}$  es halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo, carboxi, acetamido, hidroxilo, hidroxialquil(C<sub>1-6</sub>), hidroximetilo, trifluorometoxi, sulfamoílo, carbamoílo, sulfonamido, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, arilo, o heteroarilo; en los que los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente monosustituidos o independientemente plurisustituidos con  $R^7$ ;  $R^7$  es halógeno, alquilo(C<sub>1-10</sub>), alcoxi(C<sub>1-10</sub>), alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-10</sub>)amino, bencilo, benciloxi, hidroxialquil(C<sub>1-6</sub>), hidroximetilo; nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, N-hidroxiamino, ciano, carboxi, acetamido, hidroxilo, sulfamoílo, sulfonamido, carbamoílo;

15  $R_x$  es hidrógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bencilo o fenilo; en el que los grupos bencilo y fenilo están opcionalmente monosustituidos o independientemente disustituidos en el anillo con  $R^{12}$ ;

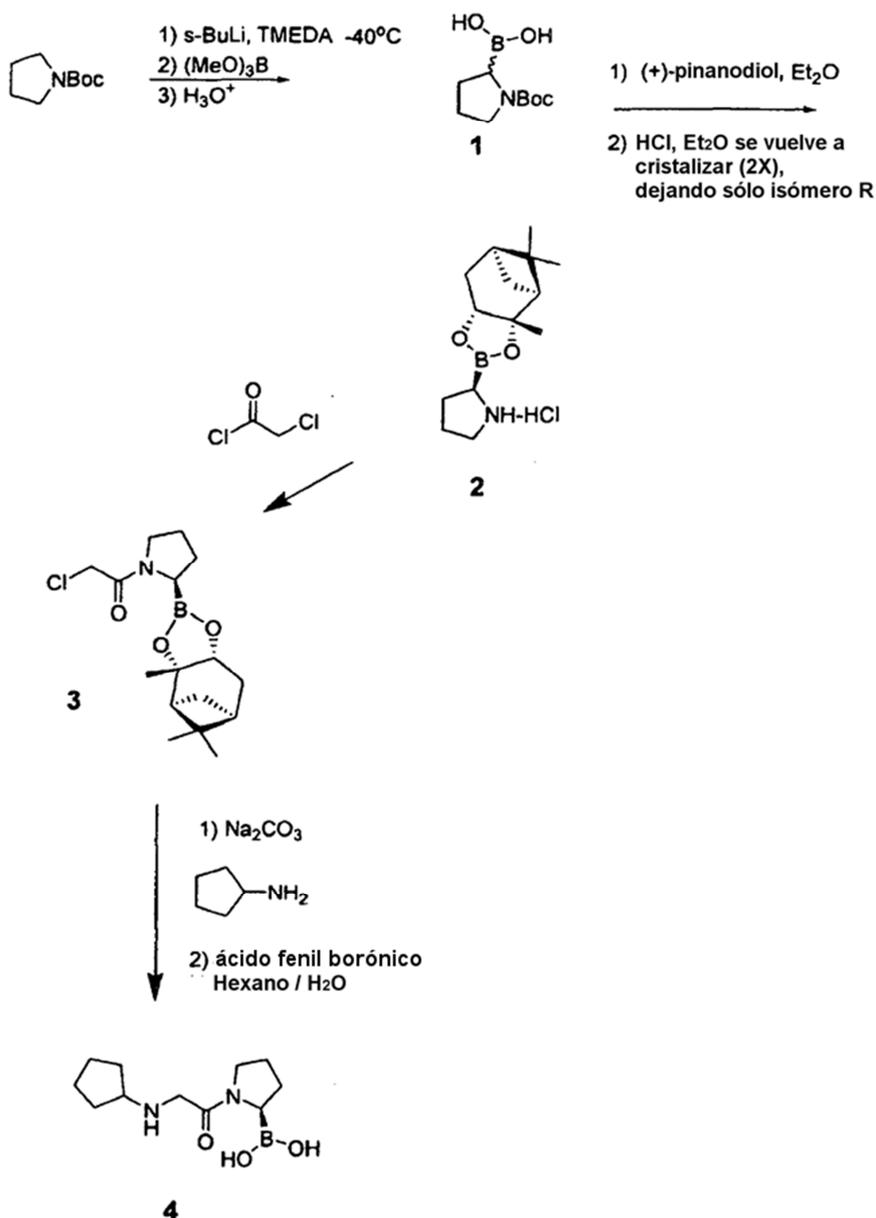
20  $R_y$  no está o es halógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alcoxi(C<sub>1-8</sub>), O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido; o fenilo;

25 s es de 1 a 6; t es de 0 a 6; y u es 0 a 3; y

en la que un enlace dividido en dos por una línea ondulada significa un punto de acoplamiento.

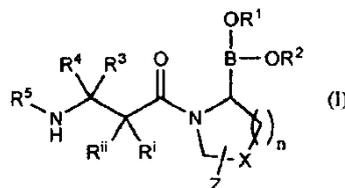
30 La invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos anteriormente descritos. Como se muestra a continuación y como se describe en los Ejemplos, los compuestos de fórmula I y II se preparan por reacción de una amina cíclica (por ejemplo, pirrolidina o piperidina), adecuadamente protegidos con un grupo protector convencional, tal como Boc-, Fmoc-, CBz- o similares, con sec-BuLi/TMEDA seguido de B(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, para proporcionar el derivado del éster borónico de metilo. La hidrólisis ácida de los ésteres metílicos con HCl 2 N proporciona el compuesto intermedio 1 de ácido borónico. La reacción de 1 con (+)pinanodiol, la desprotección del grupo protector de amino y la recristalización proporciona el éster de pinanodiol 2 como una sal isoméricamente pura.

35 El compuesto intermedio 2 es útil para la síntesis tanto de los compuestos de la serie A como de la serie B. Por ejemplo, la N-acilación de 2 con cloruro de cloroacetilo proporciona la α-cloro amida 3. El tratamiento de 3 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y ciclopentilamina, y la hidrólisis del éster borónico de pinanodiol, proporciona un compuesto de fórmula I, 4.

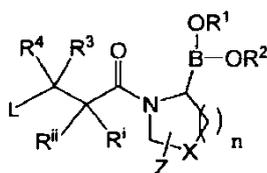


Este esquema de la síntesis es adaptable para la preparación de todos los compuestos de la invención, por reacción de la amina cíclica apropiada (pirrolidina, piperidina, y otras aminas cíclicas) con *sec*-BuLi/B(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y el acoplamiento del éster borónico intermedio con el cloruro de ácido deseado o ácido por las rutas A o B, respectivamente. La amina cíclica apropiada puede estar disponible en el mercado o sintetizarse fácilmente por procedimientos conocidos, por ejemplo, los procedimientos expuestos en las patentes US nº 6.617.340; nº 6.432.969; nº 6.380.398; nº 6.172.081; n 6.166.063; nº 6.124.305; nº 6.110.949; nº 6.107.317; nº 6.011.155 y nº 6.395.767, que se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I:



15 por acoplamiento de un compuesto reactivo de fórmula:



5 con una amina de fórmula:  $R^5-NH_2$ ; desprotegiendo opcionalmente el éster de ácido borónico; y recuperando el compuesto resultante como un ácido libre o como una sal de adición de ácido; en la que L es un grupo saliente.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^i$ ,  $R^{ii}$ , n, X, y Z se definen en la presente memoria.  $CR^iR^{ii}$  no está. Las formas de realización preferidas son aquellas en las que  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno, L es halógeno, incluidos, pero no limitados a Cl, y  $R^5-NH_2$  es ciclopentilamina.

10 Los compuestos de la invención se pueden preparar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, especialmente sales de adición de ácido, incluidas las sales de ácidos orgánicos y de ácidos minerales. Los ejemplos de dichas sales comprenden sales de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico y similares. Las sales de adición de ácido inorgánicas adecuadas comprenden sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables comprenden las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977) que son conocidas por el experto en la materia.

20 Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como los productos directos de síntesis de compuestos. Alternativamente, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado, y la sal aislada por evaporación del disolvente o si no separando la sal y el disolvente.

25 Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes normales de bajo peso molecular, incluida el agua para producir hidratos, utilizando procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Debe apreciarse que la invención se extiende a todas las formas estereoisómeras de los compuestos reivindicados, incluidos los enantiómeros y diastereómeros, así como los racematos.

### 30 Procedimientos/Utilizaciones

Otro aspecto de la invención proporciona procedimientos y utilizaciones para los compuestos de la invención. En un planteamiento, los compuestos de la invención se pueden administrar a un individuo que padece una enfermedad o afección en la que interviene una amino-dipeptidasa de escisión de post-prolina/alanina. En esta forma de realización, se administra al paciente una cantidad del compuesto de la invención eficaz en la reducción de la actividad de amino-dipeptidasa de escisión de la post-prolina/alanina y, de ese modo, reducir o aliviar los síntomas de la enfermedad o afección. En algunas formas de realización, el compuesto administrado reduce la actividad de DPP-IV. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección se selecciona del grupo formado por diabetes, complicaciones diabéticas, hiperglucemia, síndrome X, hiperinsulinemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas. Los compuestos de la invención que deben administrarse pueden ser uno o más de los compuestos de ácido borónico de la invención, que pueden formularse de cualquier manera descrita en la presente memoria, incluida la combinación con "otro(s) tipo(s) de agente(s) terapéutico(s)" identificado(s) a continuación".

Otras formas de realización ilustrativas de los procedimientos de la invención están representadas por:

45 Procedimientos para la inhibición de DPP-IV que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

50 Procedimientos para el tratamiento de afecciones en las que interviene DPP-IV que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

55 Procedimientos para el control del tratamiento o prevención de la diabetes que comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención;

Procedimientos para el tratamiento, el control o la prevención de la diabetes mellitus dependiente de insulina (Tipo I) y/o no dependiente de insulina (Tipo 2) en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la hiperglucemia en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

5 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la obesidad en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

10 Procedimientos para el tratamiento destinado a potenciar la neogenia de los islotes, la supervivencia de los linfocitos B y la biosíntesis de la insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

15 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la resistencia a la insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

20 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de uno o más trastornos de los lípidos seleccionados del grupo formado por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL, y alto LDL en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

25 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la aterosclerosis en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

Procedimientos para el tratamiento o control de la insuficiencia de la hormona del crecimiento en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

30 Procedimientos para la modulación de la respuesta inmunitaria en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

35 Procedimientos para tratar o controlar la infección por VIH en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

40 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consta de neutropenia, anemia, trastornos neuronales, crecimiento tumoral y metástasis, hipertrofia prostática benigna, gingivitis, hipertensión y osteoporosis, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

45 Procedimientos para la reducción de la motilidad del esperma en un paciente mamífero macho que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

50 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento de una o más afecciones seleccionadas del grupo formado por (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) bajas concentraciones de HDL, (11) altas concentraciones de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) síndrome del intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, (16) artritis reumatoide, (17) otras afecciones inflamatorias, (18) pancreatitis, (19) obesidad abdominal, (20) enfermedad neurodegenerativa, (21) esclerosis múltiple, (22) retinopatía, (23) nefropatía, (24) neuropatía, (25) Síndrome X, (26) hiperandrogenismo ovárico, (27) rechazo de aloinjertos en trasplantes, y otras afecciones en la que la resistencia a insulina es un componente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

60 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento de una o más afecciones seleccionadas del grupo formado por (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) bajas concentraciones de HDL, (11) altas concentraciones de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) síndrome del intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, (16) artritis reumatoide, (17) otras afecciones inflamatorias, (18) pancreatitis, (19) obesidad abdominal, (20) enfermedades neurodegenerativas, (21) esclerosis múltiple, (22) retinopatía, (23) nefropatía, (24) neuropatías, (25) Síndrome X, (26) hiperandrogenismo ovárico, (27) rechazo de aloinjertos en el trasplante, (28) diabetes Tipo II, (29) insuficiencia de la hormona del

crecimiento, (30) neutropenia, (31) anemia, (32) trastornos neuronales, (33) crecimiento tumoral y metástasis, (34) la hipertrofia benigna de próstata, (35) gingivitis, (36) hipertensión, (37) osteoporosis, y otras afecciones que se pueden tratar mediante la inhibición de la dipeptidil peptidasa-IV, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno u otros compuestos más seleccionados del grupo formado por:

- 5
- a) Otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV;
  - 10 b) Sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo formado por (i) agonistas de PPAR, (ii) biguanidas y (iii) inhibidores de la proteína fosfatasa -1B;
  - c) insulina o miméticos de insulina;
  - 15 d) sulfonilureas u otros secretágonos de insulina;
  - e) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa;
  - f) agonistas del receptor de glucagones;
  - 20 g) GLP-1, miméticos de GLP-1 y agonistas de los receptores de GLP-1;
  - h) GLP-2 miméticos, de GLP-2 y agonistas de los receptores de GLP- 2;
  - i) GIP, miméticos de GIP y agonistas de los receptores de GIP;
  - 25 j) PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP;
  - k) agentes reductores del colesterol seleccionados del grupo formado por (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR $\alpha$ , (v) agonistas dobles de PPAR $\alpha/\gamma$ , (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de la aciltransferasa CoA xholesterol acilo, y (viii) antioxidantes;
  - 30 l) agonistas de PPAR $\delta$ ;
  - 35 m) compuestos antiobesidad;
  - n) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal;
  - o) agentes antiinflamatorios;
  - 40 p) G-CSF, miméticos de G-CSF y agonistas del receptor de G-CSF; y
  - q) EPO, miméticos de EPO, y los agonistas del receptor de EPO.
- 45 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de una o más afecciones seleccionadas del grupo formado por hipercolesterolemia, aterosclerosis, concentraciones bajas de HDL, concentraciones elevadas de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, que comprende administrar a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa;
- 50 Procedimientos en los que el inhibidor de la HMC-CoA reductasa es una estatina;
- Procedimientos en los que la estatina se selecciona del grupo formado por lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina;
- 55 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la aterosclerosis, que comprende administrar a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa;
- 60 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la obesidad, que comprende administrar a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un agente contra la obesidad;
- 65 Procedimientos en los que el agente contra la obesidad es un agonista beta-3 adrenérgico, un inhibidor de lipasas, un inhibidor de la reabsorción de serotonina (y dopamina), un compuesto beta receptor tiroideo, un agente anorexígeno, y/o un compuesto que aumenta la oxidación de ácidos grasos;

Procedimientos en los que el agente contra la obesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axokina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, famoxin, y/o mazindol;

5 Procedimientos para el tratamiento, el control o la prevención de la neutropenia, que comprende administrar a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un agente neutrófilo;

10 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la neutropenia en el que el agente neutrófilo es G-CSF, un mimético de G-CSF o un agonista del receptor de G-CSF;

Procedimientos para el tratamiento, el control o la prevención de la neutropenia en los que el agente neutrófilo es pegfilgrastim, filgrastim, lenograstim o nartograstim;

15 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la anemia, que comprende administrar a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un agonista de la eritropoyetina;

20 Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la anemia en el que el agonista de la eritropoyetina es EPO, un mimético de EPO o un agonista del receptor de EPO;

Procedimientos para el tratamiento, control o prevención de la anemia en la que el agonista de la eritropoyetina es epoetina alfa o darbepoetina alfa;

25 Procedimientos para el tratamiento de la diabetes, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia o de elevadas concentraciones en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, obesidad, síndrome X, síndrome dismetabólico, complicaciones de la diabetes, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, aterosclerosis, alteración de la homeostasis de la glucosa, tolerancia alterada a la glucosa, esterilidad, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del crecimiento, debilidad, artritis, rechazo de aloinjertos en trasplantes, enfermedades autoinmunitarias, SIDA, enfermedades intestinales, síndrome inflamatorio del intestino, anorexia, osteoporosis o una enfermedad inmunomoduladora o una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, que comprende administrar a un especies de mamíferos que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención;

35 Procedimientos para tratar la diabetes tipo II y/o la obesidad;

Una variedad de utilizaciones de los compuestos de la invención son posibles a lo largo de las líneas de los diversos procedimientos de tratamiento de un paciente tal como un mamífero descrito anteriormente.

40 Los ejemplos de utilizaciones de la invención están representados por:

Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una afección que puede ser regulada o normalizada por inhibición de la DPP-IV;

45 Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos metabólicos;

Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado a la reducción de la glucemia;

50 Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes tipo II;

Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT);

55 Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la alteración de la glucosa en ayunas (IFG);

60 Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado a la prevención de la hiperglucemia;

Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para retrasar la evolución de la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) a la diabetes tipo II;

65 Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para retrasar la evolución de la diabetes de tipo II que no requiere insulina a la diabetes de tipo II que requiere insulina;

Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado a aumentar el número y/o el tamaño de las células beta en un mamífero;

5 Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la degeneración de las células beta, en particular apoptosis de las células beta.

Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos de la ingesta de alimentos;

10 Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la obesidad;

15 Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado a la regulación del apetito o la inducción de saciedad;

Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dislipidemia;

20 Utilización de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dispepsia funcional, en particular del síndrome del intestino irritable; y

Procedimientos para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente mediante la administración a un paciente que necesita del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

25 Tratamientos en combinación

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos (utilizados para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas) y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral por separado o por inyección.

30 El otro tipo de agente antidiabético que puede utilizarse opcionalmente en combinación con los inhibidores de la DPP-IV de la invención puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos que comprenden secretágonos de insulina o sensibilizadores de insulina, u otros agentes antidiabéticos que preferentemente tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición de la DPP-IV y puede incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa, agonistas de PPAR  $\gamma$ , tales como tiazolidindionas, inhibidores de SGLT2, agonistas dobles de PPAR  $\alpha/\gamma$ , inhibidores de  $\alpha P2$ , inhibidores de glucógeno fosforilasa, la glucosilación avanzada inhibidores de productos finales de glucosilación avanzada (AGE), y/o meglitinidas, así como insulina, y/o péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) o miméticos de los mismos.

35 La utilización de los compuestos de la invención en combinación con 1, 2, 3 o más de otros agentes antidiabéticos puede producir resultados antihiper glucémicos mayores que los posibles de cada uno de estos medicamentos solos y mayores que los efectos antihiper glucémicos aditivos combinados producidos por estos medicamentos .

45 El otro agente antidiabético puede ser un agente antihiper glucémico oral, preferentemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de los mismos, preferentemente metformina HCl.

50 Cuando el otro agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la invención pueden utilizarse en una relación en peso a la biguanida dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 5:1.

55 Preferiblemente, el otro agente antidiabético puede ser una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (dada a conocer en la patente US nº 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas u otros agentes antihiper glucémicos conocidos que actúan en el canal dependiente de ATP de las células  $\gamma$ , siendo preferidos gliburida y glipizida, que pueden administrarse en la misma o en formas farmacéuticas orales separadas.

60 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en una proporción en peso a la sulfonilurea en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 5:1.

65 El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de la glucosidasa tal como la acarbosa (dado a conocer en la patente US nº 4.904.769) o miglitol (dado a conocer en la patente US nº 4.639.436), que se puede administrar en la misma o en formas farmacéuticas orales por separado.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en una proporción en peso al inhibidor de glucosidasa dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 50:1.

5 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con un agonista de PPAR y tal como un agente antidiabético oral de tiazolidindiona u otros sensibilizadores de insulina (que tiene un efecto de sensibilidad a la insulina en pacientes de NIDDM) tales como troglitazona (Rezulin® de Warner-Lambert, dada a conocer en la patente US nº 4.572.912), rosiglitazona (en), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (dada a conocer en la patente US nº 5.594.016) GL-262570, de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente rosiglitazona y pioglitazona.

10 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en una proporción en peso a la tiazolidindiona en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 10:1.

La sulfonilurea y tiazolidinediona en cantidades inferiores a aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral pueden incorporarse en un solo comprimido con los compuestos de la invención.

20 Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con un agente antihiper glucémico tal como insulina o con péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) tal como amida de GLP-1(1-36), amida de GLP-1 (7-36), GLP-1 (7-36) (como se da a conocer en la patente US nº 5.614.492 de Habener, cuya exposición se incorpora a la presente memoria como referencia) o un mimético de GLP-1 tal como AC2993 o Exendina-4 (Amylin) y LY-315902 o LY-307167 (Lilly) y NN2211 (Novo-Nordisk), que se puede administrar por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

25 Cuando están presentes, la metformina, las sulfonilureas, tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, gliclazida y clorpropamida y los inhibidores de glucosidasa acarbosa, miglitol o insulina (inyectable, por vía pulmonar, bucal u oral) pueden utilizarse en formulaciones como las descritas anteriormente y en cantidades y dosis como se indica en la PHYSICIAN'S DESK REFERENCE (PDR).

30 Cuando está presente, puede utilizarse metformina o una de sus sales en cantidades comprendidas dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2.000 mg al día que puede administrarse en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces al día.

35 Cuando está presente, puede utilizarse agente antidiabético tiazolidindiona en cantidades comprendidas dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2.000 mg/día que se pueden administrar en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces al día.

40 Cuando está presente la insulina puede utilizarse en formulaciones, cantidades y dosis como se indica por la PHYSICIAN'S DESK REFERENCE.

45 Cuando están presentes, los péptidos GLP-1 pueden administrarse en formulaciones bucales orales, por administración nasal (por ejemplo por pulverización para inhalación) o por vía parenteral como se describe en las patentes US nº 5.346.701 (TheraTech), nº 5.614.492 y nº 5.631.224 que se incorporan a la presente memoria como referencia.

50 Otro agente antidiabético también puede ser un agonista doble PPAR  $\alpha/\gamma$  tales como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los dados a conocer por Murakami *et al.*, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation--Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats" *Diabetes* 47: 1841-1847 (1998), y en la solicitud US nº 09/664.598, presentada el 18 de septiembre de 2000, (expediente del abogado LA29NP), cuya exposición se incorpora a la presente memoria como referencia, utilizando las dosis como las expuestas en ésta, cuyos compuestos designados como preferidos se prefieren para su utilización en la presente memoria.

55 Otro agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2, como se describe en la Solicitud US nº de serie 09/679.027, presentada el 4 de octubre de 2000 (expediente judicial LA49NP), que se incorporan a la presente memoria como referencia, utilizando las dosis como las expuestas en la presente memoria. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

60 Otro agente antidiabético, que puede utilizarse en combinación con los inhibidores de la DPP-IV según la presente invención, puede ser un inhibidor de aP2, documento 09/519.079, presentado el 6 de marzo 2000 (expediente judicial LA27NP), que están incorporados cada uno a la presente memoria como referencia, utilizando las dosis como las expuestas en la presente memoria. Agentes antidiabéticos preferidos para ser utilizados en combinación con los compuestos de la invención son los indicados como preferidos en las patentes citadas anteriormente.

Otro agente antidiabético que puede utilizarse con los inhibidores de DPP-IV de la invención puede ser un inhibidor de la glucógeno fosforilasa como se expone, por ejemplo, en los documentos WO 96/39384, WO 96/39385, WO 99/26659, WO 99/43663, WO 2000/47206, EP 978279, EP 1041068 y las patentes US nº 5.952.322 y nº 5.998.463.

La meglitinida que puede utilizarse opcionalmente en combinación con el compuesto de la invención puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), prefiriéndose repaglinida.

Los inhibidores de DPP-IV de la invención pueden utilizarse en una proporción en peso a la meglitinida, agonista de PPAR  $\gamma$ , agonista doble de PPAR  $\alpha/\gamma$ , inhibidor de SGLT2, inhibidor de  $\alpha$ P2 o inhibidor de glucógeno fosforilasa en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 10:1.

El agente hipolipidémico o agente modulador de lípidos que puede utilizarse opcionalmente en combinación con los compuestos de la invención puede incluir 1,2,3 o más inhibidores de MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de  $\text{Na}^+$  ileal/ácido biliar, aumentadores de la actividad del receptor de LDL, inhibidores de ATP citrato liasa, inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol, sequestrantes de ácidos biliares y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Los inhibidores de MTP utilizados en la presente memoria comprenden los inhibidores de MTP expuestos en las patentes US nº 5.595.872, nº 5.739.135, nº 5.712.279, nº 5.760.246, nº 5.827.875, nº 5.885.983 y nº 5.962.440. Los inhibidores de MTP preferidos en la presente memoria son los identificados como preferidos en las patentes anteriormente aludidas.

La mayoría de los inhibidores de MTP preferidos, según la presente invención, son implitapida (Bayer) y los expuestos en las patentes US nº 5.739.135, nº 5.712.279 y nº 5.760.246. Un inhibidor de MTP especialmente preferido en este contexto es 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que comprende de manera no limitativa mevastatina y compuestos relacionados como se expone en la patente US nº 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados dados a conocer en la patente US nº 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados tales como los expuestos en la patente US nº 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados dados a conocer en las patentes US nº 4.448.784 y nº 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden utilizarse en la presente memoria comprenden de manera no limitativa fluvastatina, dada a conocer en la patente US nº 5.354.772, cerivastatina expuesta en las patentes estadounidenses nº 5.006.530 y nº 5.177.080, atorvastatina dada a conocer en las patentes US nº 4.681.893, nº 5.273.995, nº 5.385.929 y nº 5.686.104, atavastatina (nisvastatina (NK-104) de Nissan/Sankyo), dada a conocer en la patente US nº 5.011.930, y visastatina (ZD-4522) de Shionogi-Astra/Zeneca, dada a conocer en la patente US nº 5.260.440.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su utilización en la presente memoria comprenden de manera no limitativa  $\alpha$ -fosfono-sulfonatos dados a conocer en la patente US nº 5.712.396, los descritos por Biller *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 11, nº 10, págs. 1869-1871, incluidos los (fosfinil-metil)fosfonatos isoprenoides así como otros inhibidores de escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, como los dados a conocer en la patente US nº 4.871.721 y nº 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., *Current Pharmaceutical Design*, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para su utilización en la presente memoria comprenden los pirofosfatos terpenoides dados a conocer por P. Ortiz de Montellano *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 243-249, el análogo A de difosfato de farnesilo y análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) dados a conocer por Corey y Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos dados a conocer por McClard, R. W. *et al.*, *J.A.C.S.*, 1987, 10, 5544 y ciclopropanos expuestos por Capson, T. L., tesis doctoral, junio, 1987, Dept. Med. Chem. Univ. de Utah, Abstracts Table of Contents, págs. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su utilización en la presente invención comprenden, pero no se limitan a, derivados del ácido fíbrico, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados como se expone en la patente US nº 3.674.836, prefiriéndose probucol y gemfibrozil, sequestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanil-fosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados disustituidos de urea), derivados de ácido nicotínico, acipimox, acifrán, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, poli(dialilmetilamina) tales como los descritos en la patente US nº 4.759.923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e ionenos tales como los dados a conocer en la patente US nº 4.027.009, y otros agentes conocidos de reducción de colesterol sérico.

Otro agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT tal como se da a conocer en *Drugs of the Future* 24, 9-15 (Avasimibe 1999), "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi *et al.*, *Atherosclerosis* (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause *et al.*, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliksovic *et al.*, *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)methylureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout *et al.*, *Chemtracts: Org. Chem.* (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un compuesto que aumenta la actividad del receptor LD2 tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de absorción del colesterol preferentemente SCH48461 de Schering-Plough así como los expuestos en *Atherosclerosis* 115, 45-63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de cotransportador de Na<sup>+</sup> ileal/ácido biliar tal como se expone en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

El agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) tal como CP 529.414 de Pfizer (documentos WO/0038722 y EP 818448) y SC-744 y SC-795 de Pharmacia.

El inhibidor de la ATP citrato liasa que puede utilizarse en la combinación de la invención puede comprender, por ejemplo, los expuestos en la patente US nº 5.447.954.

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

Las patentes de Estados Unidos mencionadas anteriormente se incorporan a la presente memoria como referencia. Las cantidades y dosis utilizadas serán las indicadas en la Physicians' Desk Reference y/o en las patentes anteriormente expuestas.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en una proporción en peso al agente hipolipidémico (si está presente), dentro del intervalo entre aproximadamente 500:1 y aproximadamente 1:500, preferentemente entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 1:100.

La dosis administrada debe ajustarse cuidadosamente según la edad, peso y estado del paciente, así como la vía de administración, forma farmacéutica y régimen y el resultado deseado.

Las dosis y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como se describe en las diversas patentes y solicitudes expuestas anteriormente.

Las dosis y formulaciones para el otro agente hipolipidémico que deben emplearse, en su caso, serán las expuestas en la última edición de la Physicians' Desk Reference.

Para administración oral, un resultado satisfactorio puede obtenerse empleando el inhibidor de MTP en una cantidad comprendida dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg y preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, una a cuatro veces al día.

Una forma farmacéutica oral, tal como en comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 mg, preferentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 400 mg, y más preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 250 mg, una a cuatro veces al día.

Para administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en las dosis empleadas como se indica en PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, tales como en una cantidad comprendida en el intervalo entre aproximadamente 1 y 2000 mg, y preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 200 mg.

El inhibidor de la escualeno sintetasa puede utilizarse en dosis en una cantidad comprendida en el intervalo entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 2000 mg y preferentemente entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 200 mg.

5 Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la HMG CoA reductasa en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg, preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 80 mg, y más preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 mg.

10 Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas contendrá el inhibidor de la escualeno sintetasa en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mg, preferentemente entre aproximadamente 25 y aproximadamente 200 mg.

15 Otro agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de lipoxigenasa incluido un inhibidor de 15-lipoxigenasa (15-LO) tales como derivados de bencimidazol como se expone en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se expone en el documento WO 97/12613, isotiazolonas como se expone en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO como expone Sendobry *et al.* "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli *et al.*, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5, 11-20.

20 Los compuestos de la invención y el agente hipolipidémico pueden utilizarse conjuntamente en la misma forma farmacéutica oral o en formas farmacéuticas orales separadas tomadas al mismo tiempo.

25 Las composiciones descritas anteriormente pueden administrarse en las formas farmacéuticas descritas anteriormente en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser aconsejable que un paciente comience con una combinación a baja dosis y aumente gradualmente hasta una combinación a alta dosis.

30 El agente hipolipidémico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina.

Otro tipo de agente terapéutico que puede utilizarse opcionalmente con los inhibidores de DPP-IV de la invención puede ser 1, 2, 3 o más agentes contra la obesidad incluidos un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de reabsorción de serotonina (y dopamina), un fármaco beta receptor tiroideo, un agente anorexígeno y/o un compuesto que aumenta la oxidación de ácidos grasos.

35 El agonista beta 3 adrenérgico que puede utilizarse opcionalmente en combinación con un compuesto de la invención puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) o prefiriéndose otros agonistas beta 3 conocidos como los expuestos en las patentes US nº 5.541.204, nº 5.770.615, nº 5.491.134, nº 5.776.983 y nº 5.488.064, con AJ9677, L750.355 y CP331648.

40 El inhibidor de la lipasa que puede utilizarse opcionalmente en combinación con un compuesto de la invención puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose orlistat.

45 El inhibidor de reabsorción de serotonina (y dopamina) que puede utilizarse opcionalmente en combinación con un compuesto de la invención puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron), prefiriéndose sibutramina y topiramato.

50 El compuesto beta receptor tiroideo que puede utilizarse opcionalmente en combinación con un compuesto de la invención puede ser un ligando del receptor tiroideo como se describe en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO099/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), prefiriéndose los compuestos de las aplicaciones de KaroBio.

55 El agente anorexígeno que puede utilizarse opcionalmente en combinación con un compuesto de la invención puede ser dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, prefiriéndose dexanfetamina.

El compuesto que aumenta la oxidación de ácidos grasos que puede utilizarse opcionalmente en combinación con el compuesto de la invención puede ser famoxin (Genset).

60 Los diversos agentes contra la obesidad descritos anteriormente pueden utilizarse en la misma forma farmacéutica con el compuesto de la invención o en formas farmacéuticas diferentes, en pautas posológicas y regimenes conocidas generalmente en la técnica o en la PDR.

65 El agente de esterilidad que puede utilizarse opcionalmente en combinación con el inhibidor de DPP-IV de la invención puede ser 1, 2 o más de entre citrato de clomifeno (Clomid®, Aventis), mesilato de bromocriptina

(Parlodel®, Novartis), análogos de LHRH, Lupron (TAP Pharm.), danazol, Danocrine (Sanofi), progestágenos o glucocorticoides, que pueden utilizarse en cantidades especificadas en la PDR.

5 El agente para el síndrome de ovario poliquístico que puede utilizarse opcionalmente en combinación con el inhibidor de DPP-IV de la invención puede ser 1, 2 o más de entre la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), leuprolida (Lupron®), Clomid®, Parlodel®, anticonceptivos orales o sensibilizadores de insulina tales como agonistas de PPAR u otros agentes convencionales para dicho uso que pueden utilizarse en cantidades especificadas en la PDR.

10 El agente para el tratamiento de trastornos del crecimiento y/o la debilidad que puede utilizarse opcionalmente en combinación con el inhibidor de DPP-IV de la invención puede ser 1, 2 o más de entre una hormona de crecimiento o el secretágeno de la hormona de crecimiento tales como MK-677 (Merck), CP-424.391 (Pfizer), y compuestos descritos en el documento US nº de serie 09/506.749 presentado el 18 de febrero 2000 (expediente judicial LA26), así como moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), que se incorpora en la presente memoria  
15 como referencia, que puede utilizarse en cantidades especificadas en la PDR, donde corresponda.

El agente para el tratamiento de la artritis que puede utilizarse opcionalmente en combinación con el inhibidor de DPP-IV de la invención puede ser 1, 2 o más de entre aspirina, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco sódico, naproxeno, nabumetona (Relafen®, SmithKline Beecham), tolmetina sódica (Tolectin®, Ortho-McNeil), piroxicam  
20 (Feldene®, Pfizer), trometamina ketorolaco (Toradol®, Roche), celecoxib (Celebrex®, Searle), rofecoxib (Vioxx®, Merck) y similares, que pueden utilizarse en cantidades especificadas en la PDR.

Los agentes convencionales para la prevención del rechazo de aloinjerto en trasplantes, tales como ciclosporina, Sandimmune (Novartis), azatioprina, Immuran (Faro) o metotrexato pueden utilizarse opcionalmente en combinación  
25 con el inhibidor de DPP-IV de la invención, que pueden utilizarse en cantidades especificadas en la PDR.

Los agentes convencionales para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis múltiple y enfermedades inmunomoduladoras tales como el lupus eritematoso, la psoriasis, por ejemplo, azatioprina, Immuran, ciclofosfamida, los AINE, como ibuprofeno, inhibidores de cox-2, tales como Vioxx y Celebrex,  
30 glucocorticoides e hidroxicloquina, pueden utilizarse opcionalmente en combinación con el inhibidor de DPP-IV de la invención, que puede utilizarse en cantidades especificadas en la PDR.

El agente contra el SIDA que puede utilizarse opcionalmente en combinación con el inhibidor de DPP-IV de la invención puede ser un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa, un inhibidor nucleosídico de transcriptasa  
35 inversa, un inhibidor de proteasa y/o un agente antiinfeccioso coadyuvante del SIDA y puede ser 1, 2 o más de entre dronabinol (Marinol®, Roxane Labs), didanosina (Videx®, Bristol-Myers Squibb), acetato de megestrol (Megace®, Bristol-Myers Squibb), estavudina (Zerit®, Bristol-Myers Squibb), mesilato de delavirdina (Rescriptor®, Pharmacia), lamivudina/zidovudina (Combivir.TM., Glaxo), lamivudina (Epivir.TM., Glaxo), zalcitabina (Hivid®, Roche), zidovudina (Retrovir®, Glaxo), sulfato de indinavir (Crixivan®, Merck), saquinavir (Fortovase.TM., Roche), mesilato de saquinovir (Invirase®, Roche), ritonavir (Norvir®, Abbott), nelfinavir (Viracept®, Agouron).

Los agentes anteriores contra el SIDA pueden utilizarse en cantidades especificadas en la PDR.

45 El agente para el tratamiento de la enfermedad o síndrome inflamatorio intestinal que puede utilizarse opcionalmente en combinación con el inhibidor de DPP-IV de la invención puede ser 1, 2 o más de entre sulfasalazina, salicilatos, mesalamina (Asacol®, P & G) o Zelmac® (Bristol-Myers Squibb), que puede utilizarse en cantidades especificadas en la PDR o por lo demás conocidos en la técnica.

50 El agente para tratar la osteoporosis que puede utilizarse opcionalmente en combinación con el inhibidor de DPP-IV de la invención puede ser 1, 2 o más de entre alendronato sódico (Fosamax®, Merck), tiludronato (Skelid®, Sanofi), etidronato disódico (Didronel®, P & G), raloxifeno HCl (Evista®, Lilly), que pueden utilizarse en cantidades especificadas en la PDR.

55 Al llevar a cabo los procedimientos de la invención, puede utilizarse una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención, con o sin otro agente antidiabético y/u otro tipo de agente terapéutico, junto con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado. Los compuestos pueden administrarse a especies de mamíferos incluidos los seres humanos, monos, perros, etc., por una vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos, o pueden  
60 administrarse por vía parenteral en forma de preparaciones inyectables. La dosis para adultos está comprendida preferentemente entre 10 y 1000 mg al día, que pueden administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales de 1-4 veces al día.

65 Una cápsula típica para administración oral contiene compuestos de la invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de 60 mesh y se envasa en una cápsula de gelatina del nº 1. Se produce un preparado inyectable típico colocando asépticamente 250 mg de compuestos de la

invención en un vial, liofilizando asépticamente y sellando. Para su utilización, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir un preparado inyectable.

- 5 La actividad inhibitoria de DPP-IV de los compuestos de la invención puede determinarse empleando un sistema de ensayo *in vitro* que mide la potenciación de la inhibición de DPP-IV. Las constantes de inhibición (valores  $K_i$ ) para los inhibidores de DPP-IV de la invención pueden determinarse por el procedimiento descrito a continuación.

#### Composiciones farmacéuticas

- 10 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención pueden prepararse por técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en Remington: The Science and Practise of Pharmacy, 19<sup>a</sup> Ed., 1995. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

- 15 Las composiciones típicas comprenden un compuesto de la invención que inhibe la actividad enzimática de DPP-IV o una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable o profármaco o hidrato del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un excipiente o un diluyente o diluirse mediante un excipiente o estar contenido dentro de un excipiente que puede estar en forma de cápsula, bolsita de papel u otro recipiente. Al preparar las composiciones, se pueden utilizar técnicas convencionales para la preparación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, el compuesto activo se mezclará normalmente con un excipiente o se diluirá con un excipiente o estará contenido dentro de un excipiente que puede ser en forma de ampolla, cápsula, bolsita de papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser de material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede ser adsorbido en un recipiente sólido granular por ejemplo en una bolsita. Algunos ejemplos de excipientes adecuados son agua, 20 soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, arcilla blanca, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar-agar, pectina, goma arábica, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, 25 ésteres de ácidos grasos y pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y povidona. Asimismo, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación lenta conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención se pueden formular de manera que proporcionen una liberación rápida, lenta o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos 30 bien conocidos en la técnica.

- Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y mezclar, si se desea, con agentes auxiliares, emulsionantes, sal para influir en la presión osmótica, tampones y o sustancias colorantes y similares, que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos.

- 40 La vía de administración puede ser cualquier vía, que transporte eficazmente el compuesto activo de la invención que inhibe la actividad enzimática de DPP-IV al sitio de acción apropiado o deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica o parenteral, por ejemplo rectal, de liberación lenta, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, solución oftálmica o una pomada, prefiriéndose la vía oral.

- 45 Si para la administración oral se emplea un excipiente sólido, el preparado puede ser en comprimidos, colocada en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de gránulos o puede estar en la forma de grageas o pastillas. Si se emplea un excipiente líquido, el preparado puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

- 50 Para la administración nasal, el preparado puede contener un compuesto de la invención que inhibe la actividad enzimática de DPP-IV, disuelto o en suspensión en un excipiente líquido, en concreto un excipiente acuoso, para aplicación en aerosol. El excipiente puede contener aditivos tales como agentes disolventes, por ejemplo propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de absorción tal como lecitina (fosfatidilcolina), ciclodextrina o conservantes tales como parabenos.

- 55 Para aplicación parenteral, son especialmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, preferentemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

- 60 Los comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un excipiente o aglutinante de carbohidrato o similar son especialmente adecuados para aplicación oral. Los excipientes preferibles para comprimidos, grageas o cápsulas comprenden lactosa, almidón de maíz y/o almidón de patata. Un jarabe o elixir puede utilizarse en los casos en los que puede utilizarse un vehículo edulcorado.

- 65 Un comprimido típico que puede prepararse por técnicas convencionales de fabricación de comprimidos puede contener:

Núcleo:		
	Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	250 mg
	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)®	1,5 mg
	Celulosa, microcristalina (Avicel)®	70 mg
	Goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol)®/Estearato de magnesio	7,5 mg Ad.
Recubrimiento:		
	HPMC aprox.	9mg
	* Mywacett 9-40 T aprox.	0,9 mg
* Monoglicérido acilado utilizado como plastificante para revestimiento de película.		

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero, especialmente un ser humano que necesita dicho tratamiento, prevención, eliminación, alivio o mejora de las diversas enfermedades mencionadas anteriormente, por ejemplo, diabetes tipo II, IGT, IFG, obesidad, regulación del apetito o como un agente reductor de la glucemia, y especialmente la diabetes tipo II. Dichos mamíferos comprenden también animales, tanto a animales domésticos, por ejemplo mascotas del hogar, como animales no domésticos, tal como fauna salvaje.

10 Los compuestos de la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, pueden utilizarse dosis desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1.000 mg, preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg al día. Una dosis típica es desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg al día. En la elección de un régimen para los pacientes puede ser necesario con frecuencia para comenzar con una dosis más alta y cuando la afección está bajo control reducir la dosis. La dosis exacta dependerá del modo de administración, de la terapia deseada, de la forma en que se administra, del paciente que se debe tratar, del peso corporal del paciente que se debe tratar y de la preferencia y experiencia del médico o veterinario encargado.

20 Generalmente, los compuestos de la invención se dispensan en forma farmacéutica unitaria que comprende desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1000 mg de principio activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable por dosis unitaria.

25 Por lo general, las formas farmacéuticas adecuadas para administración oral, nasal, pulmonar o transdérmica comprenden desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1.000 mg, preferentemente desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 250 mg de los compuestos mezclados con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 La invención también comprende profármacos de un compuesto de la invención que en la administración experimentan una conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de un compuesto de la invención que son fácilmente convertibles *in vivo* en un compuesto de la invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

35 La invención también comprende metabolitos activos de un compuesto de la invención.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención, solas o en combinación con otro tipo de agente antidiabético y/o otro tipo de agente terapéutico.

40 En un ejemplo, las formas de realización de la invención están representadas por:

Composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un compuesto de la invención que inhibe la actividad enzimática de DPP-IV o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco o hidrato del mismo junto con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable;

45 Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención descrito en la presente memoria, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por lo menos junto con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable;

50 Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula VA, VB o una mezcla de los mismos y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable;

Composiciones farmacéuticas que comprenden:

55 a. un preparado sustancialmente puro de un compuesto de fórmula VB tal como se describe en la presente memoria ; y

b. un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable;

Procedimientos de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un preparado sustancialmente puro de un compuesto de fórmula VB con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable;

- 5      Procedimientos de preparación de una composición farmacéutica de un compuesto descrito en la presente memoria en el que el excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración oral;

10     Procedimientos de preparación de una composición farmacéutica de un compuesto descrito en la presente memoria adecuado para administración oral que comprende además la etapa de formulación de la composición en un comprimido o cápsula;

Procedimientos de preparación de una composición farmacéutica de un compuesto descrito en la presente memoria en la que el excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración parenteral;

- 15     Procedimientos de preparación de una composición farmacéutica de un compuesto descrito en la presente memoria adecuada para la administración parenteral que comprende además la etapa de liofilizar la composición para formar un preparado liofilizado;

20     Composiciones farmacéuticas para el tratamiento, prevención o control de la aterosclerosis, que comprende: (1) un compuesto de la invención, (2) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

Composiciones farmacéuticas, que comprenden:

- 25     a) un compuesto de la invención;
- b) uno o más compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en:
- 30        i) otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV;
- ii) sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo formado por (i) agonistas de PPAR, (ii) biguanidas, y (iii) inhibidores de proteína fosfatasa-1B;
- 35        iii) insulina o miméticos de insulina;
- iv) sulfonilureas u otros secretágonos de insulina;
- v) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa;
- 40        vi) agonistas del receptor de glucagones;
- vii) GLP-1, agonistas de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1;
- 45        viii) GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP;
- ix) PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP;
- x) GLP-2, miméticos de GLP-2 y agonistas del receptor de GLP-2;
- 50        xi) agentes reductores del colesterol seleccionados de entre el grupo que consiste en (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR $\alpha$ , (v) agonistas dobles de PPAR $\alpha/\gamma$ , (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, y (viii) antioxidantes;
- 55        xii) Agonistas de PPAR $\delta$ ;
- xiii) Compuestos antiobesidad;
- xiv) Inhibidor del transportador de ácidos biliares ileales;
- 60        xv) Agentes antiinflamatorios;
- xvi) G-CSF, miméticos de G-CSF y agonistas del receptor de G-CSF;
- 65        xvii) EPO, miméticos de EPO y agonistas del receptor de EPO; y

c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Unas combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, un agente antidiabético distinto de un inhibidor de DPP-IV para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas, y un agente contra la obesidad o un agente modulador de lípidos o ambos.

Unas combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente antidiabético;

10 Combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente antidiabético en el que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de entre una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR $\gamma$ , un agonista doble de PPAR  $\alpha/\gamma$ , un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de  $\alpha$ P2, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de AGE, un sensibilizador de insulina, un péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) o miméticos del mismo, insulina y/o una meglitinida;

15 Combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente antidiabético en las que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de entre metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, Gl-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-19702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, APR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendina- 4, LY307161, NN2211 y/o LY315902;

20 Combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente antidiabético en el que el compuesto está presente en una relación en peso al agente antidiabético dentro del intervalo desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100:1;

25 Combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente antidiabético en las que el agente contra la obesidad es un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la reabsorción de serotonina (y dopamina), un compuesto del receptor beta tiroideo, un agente anorexígeno y/o un compuesto que aumenta la oxidación de ácidos grasos;

30 Combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente contra la obesidad donde el agente contra la obesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axoquina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, famoxin y/o mazindol;

35 Combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente modulador de lípidos en las que el agente modulador de lípidos es un inhibidor de MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un derivado de ácido fíbrico, un compuesto que aumenta la actividad del receptor de LDL, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo o un inhibidor de ATP citrato liasa;

40 Combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente modulador de lípidos en las que el agente modulador de lípidos es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, implitapida, CP- 529.414, avasimibe, TS-962, MD-700, y/o LY295427;

45 Combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente modulador de lípidos en las que el compuesto está presente en una relación en peso al agente modulador de lípidos dentro del intervalo desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100:1;

50 Combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento de la esterilidad, un agente para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, un agente para el tratamiento de un trastorno del crecimiento y/o debilidad, un agente antiartrítico, un agente para prevenir la inhibición del rechazo de aloinjerto en trasplantes, un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, un agente contra el SIDA, un agente para el tratamiento de la enfermedad/síndrome del intestino inflamatorio, un agente para el tratamiento de la anorexia nerviosa, un agente contra la osteoporosis y/o un agente contra la obesidad.

#### Métodos para medición de la actividad

60 Para medir las actividades de los compuestos de la invención que inhiben la actividad enzimática de DPP-IV se utilizaron los siguientes procedimientos. Se determinó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad enzimática de la DPP-IV purificada. En resumen, la actividad de DPP-IV se determina *in vitro* por su capacidad para escindir el sustrato sintético Gly-Pro-p-nitroanilida (Gly -Pro-pNA). La escisión de Gly-Pro-pNA por la DPP-IV libera el producto p-nitroanilida (pNA), cuya velocidad de aparición es directamente proporcional a la actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática por inhibidores enzimáticos específicos ralentiza la generación de pNA. La interacción más fuerte entre un inhibidor y la enzima da como resultado un ritmo más lento de generación de pNA. Por lo tanto, el grado de inhibición de la tasa de acumulación de pNA es una medida directa

de la fuerza de inhibición enzimática. La acumulación de pNA se mide por espectrofotometría. La constante de inhibición,  $K_i$ , para cada compuesto se determina incubando cantidades fijas de enzima con varias concentraciones diferentes de inhibidor y sustrato.

5 Por lo tanto, la actividad de la enzima DPP-IV se determinó por un ensayo fluorométrico con el sustrato Gly-Pro-AMC que escinde la DPP-IV para liberar el grupo saliente AMC fluorescente. El AMC libre (7-amino-4-metil cumarina) se determinó utilizando una longitud de onda de excitación de 380 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm con un lector de fluorescencia Victor-II. Las soluciones madre de DPP-IV (1 ng/l, pH 8,0) y el sustrato Gly-Pro-AMC (400  $\mu$ M) en tampón Tris 25 mM (pH 8,0) se prepararon por separado. Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO o en tampón de glicina 50 mM (pH 3,0). El ensayo se realizó por dilución de la solución madre de DPP-IV (10  $\mu$ l) en tampón Tris 25 mM (77,5 l) seguido de la adición del compuesto de ensayo (2,5  $\mu$ l) a 26°C. Después de 10 minutos se añadió sustrato (10  $\mu$ l) y se dejó reaccionar durante 20 minutos a 26°C antes de medir AMC libre. Los valores de  $CI_{50}$  se determinaron por triplicado, utilizando un mínimo de seis concentraciones diferentes de inhibidor. Los valores de  $CI_{50}$  se calcularon utilizando análisis de regresión no lineal (GraphPad Prism, San Diego, CA).

Para determinar la actividad de DPP-IV en el plasma de los ratones dosificados con los compuestos de ensayo, se diluyó plasma (10  $\mu$ l) en tampón Tris 25 mM (80  $\mu$ l, pH 8,0) seguido de la adición de solución madre de Gly-Pro-AMC (10  $\mu$ l) y el AMC libre medido después de 20 minutos a 26°C. El análisis se realizó como se describió anteriormente.

20 El modelo de rata Zucker Diabetic Fatty (ZDF) puede utilizarse para investigar los efectos de los compuestos de la invención tanto en el tratamiento como en la prevención de la diabetes ya que las ratas de esta subcepa son inicialmente prediabética aunque desarrollan diabetes tipo II grave, caracterizada por el aumento de las concentraciones de HbA1c durante un período de 6 semanas. La misma cepa puede utilizarse para predecir la eficacia clínica de otros tipos de fármacos contra la diabetes. Por ejemplo, el modelo predice la potencia y la eficacia clínica limitada de compuestos sensibilizadores de tiazolidindiona insulina.

25 La purificación de DPP-IV porcina y el ensayo enzimático en condiciones de estado estacionario se describen en (1) Rahfeld, J. Schutkowski, M., Faust, J., Neubert, Barth, A. y Heins, J. (1991) *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 372, 313-318; y (2) Nagatsu, T., Hino, M., Fuyamada, H., Hayakawa, T., Sakakibara, S., Nakagawa, Y. y Takemoto, T. (1976) *Anal. Biochem.*, 74, 466-476, respectivamente.

### Definiciones

35 El término "DPP-IV" indica dipeptidil peptidasa IV (EC 3.4.14.5; DPP-IV), conocida también como "CD-26". DPP-IV escinde un péptido en el extremo N-terminal de una cadena de polipéptido que contiene un resto de prolina o alanina en la penúltima posición.

40 La expresión "diabetes y enfermedades relacionadas" se refiere a la diabetes tipo II, a la diabetes tipo I, a la tolerancia alterada a la glucosa, a la obesidad, a la hiperglucemia, al síndrome X, al síndrome dismetabólico, a complicaciones de la diabetes, a la dislipidemia diabética, a la hiperinsulinemia y similares .

Las afecciones, enfermedades y males denominados en conjunto "complicaciones diabéticas" comprenden la retinopatía, neuropatía y nefropatía, y otras complicaciones conocidas de la diabetes.

45 La expresión "otro(s) tipo(s) de agente(s) terapéutico(s)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a uno o más agentes antidiabéticos (distintos de los inhibidores de la DPP-IV de la invención), uno o más agentes contra la obesidad y/o uno o más agentes moduladores de lípidos (incluidos los agentes contra la aterosclerosis), y/o uno o más agentes de esterilidad, uno o más agentes para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, uno o más agentes para el tratamiento de trastornos del crecimiento, uno o más agentes para el tratamiento de la debilidad, uno o más agentes para el tratamiento de la artritis, uno o más agentes para prevenir el rechazo de aloinjertos en trasplantes, uno o más agentes para tratar enfermedades autoinmunitarias, uno o más agentes contra el SIDA, uno o más agentes contra la osteoporosis, uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades inmunomoduladoras, uno o más agentes para el tratamiento o síndrome de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/o uno o más agentes para el tratamiento de la anorexia nerviosa.

50 La expresión agente "modulador de lípidos" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a agentes que reducen la LDL y/o aumentan la HDL o y/o reducen los triglicéridos y/o reducen el colesterol total y/u otros mecanismos conocidos para tratar terapéuticamente los trastornos de lípidos.

60 El término "tratamiento" se define como la atención y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno y comprende la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

65

La expresión "degeneración de las células beta" quiere decir pérdida de función de las células beta, disfunción de las células beta y muerte de las células beta, tal como necrosis o apoptosis de células beta.

Por "sustancialmente puro" con relación a los compuestos de la invención tales como, pero sin limitarse a, los de fórmula VA y VB, se entiende que un isómero o el otro, incluidos todos los enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos, hidratos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, representa al menos el 90% en peso de la composición. En algunas formas de realización un isómero representa al menos 98% en peso de la composición.

La expresión "grupo protector de ácido borónico" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un resto utilizado para bloquear o proteger la funcionalidad del ácido borónico, mientras que se llevan a cabo reacciones que afectan a otros sitios funcionales del compuesto. Normalmente, los grupos OH del ácido borónico están protegidos como ésteres de ácido borónico derivados de alcoholes tales como (+)-pinanodiol; pinacol; 1,2-diciclohexil-etanodiol; 1,2-etanodiol; 2,2-dietanolamina; 1,3-propanodiol; 2,3-butanodiol, tartrato de diisopropilo; 1,4-butanodiol; diisopropiletanodiol; (S,S)-5,6-decanodiol; 1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol; (2R,3R)-1,4-dimetoxi-1,1,4,4-tetrafenil-2,3-butanodiol; metanol; etanol; isopropanol; catecol; 1-butanol; y similares. Como se entenderá por los expertos en la técnica, alcoholes que tienen un solo grupo hidroxilo, tal como metanol, forman diésteres que tienen la estructura  $-B(OR)_2$  en la que R es el resto orgánico del alcohol (por ejemplo  $-B(OMe)_2$ ). En comparación, los dioles tales como pinacol forman diésteres borónicos cíclicos con  $-B(OH)_2$  en el que el resto orgánico (p. ej.,  $-C(Me)_2-C(Me)_2-$ ) está unido a ambos oxígenos.

La expresión "grupo protector de N" o "N protegido" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger el extremo N-terminal de un aminoácido o péptido o a proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de N frecuentemente utilizados se exponen en T. W. Greene, P. G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed." (John Wiley & Sons, Nueva York (1999)), que se incorpora a la presente memoria como referencia. Los grupos protectores de N comprenden grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo,  $\alpha$ -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluensulfonilo y similares; grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitro-benciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibencil-oxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo,  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos alquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Los grupos protectores de N preferidos son formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

El término "alquilo" o "alquilo(C<sub>1-2</sub>)", solo o en combinación, se refiere a cadenas lineales o ramificadas y puede incluir partes cíclicas, que tienen 1 a 12 (la utilización de 1 a 12 implica en la presente memoria 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12) átomos de carbono, tales como, pero no limitados a, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, neopentilo, 2,2-dimetilpropilo y similares.

Las expresiones "alquilo(C<sub>1-10</sub>)", "alquilo(C<sub>1-8</sub>)" y "alquilo(C<sub>1-6</sub>)", solas o en combinación, se refiere a cadenas lineales o ramificadas y pueden incluir partes cíclicas, que tienen 1 a 10, 1 a 8 ó 1 a 6 carbonos átomos, respectivamente, tales como, pero no limitadas a, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, neopentilo, 2,2-dimetilpropilo y similares.

La expresión "alquilo(C<sub>1-4</sub>)", sola o en combinación, se refiere a cadenas lineales o ramificadas y puede incluir partes cíclicas, que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como, pero no limitadas a, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y similares.

Las expresiones "alqueno(C<sub>2-12</sub>)" y "alqueno(C<sub>2-10</sub>)", solas o en combinación, se refieren a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, insaturada que tiene 2 a 12 ó 2 a 10 átomos de carbono, respectivamente, y al menos un doble enlace, tal como, pero no limitada a, vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, n-butenilo, n-pentenilo, n-hexenilo y similares.

Las expresiones "alquino(C<sub>2-12</sub>)" y "alquino(C<sub>2-10</sub>)", solas o en combinación, se refieren a una cadena de hidrocarburo insaturado que tiene 2 a 12 o 2 a 10 átomos de carbono, respectivamente, y al menos un triple enlace, tales como, pero no limitadas a,  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ,  $-CH_2C\equiv CH$ ,  $-CH_2-CH_2-C\equiv CH$ ,  $-CH(CH_3)C\equiv CH$  y similares.

Las expresiones "cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>)" y "cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>)" se refieren a uno o más hidrocarburos cíclicos saturados que tienen 3 a 12 o 3 a 10 átomos de carbono, respectivamente, tales como, pero no limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y similares.

5 La expresión "cicloalqueno(C<sub>5-10</sub>)" se refiere a un radical de uno o más hidrocarburos cíclicos que tienen al menos un doble enlace que tienen 5 a 10 átomos de carbono tales como, pero no limitados a, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

10 El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo "cicloalquilo" que tiene enlaces sencillos para la unión a dos átomos de carbono diferentes.

15 Las expresiones "alquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo" y "dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono conectados a NC(=O). Los ejemplos de grupos alquilo comprenden de manera no limitativa metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares.

20 La expresión "alquil(C<sub>1-6</sub>)carbonilo" se refiere a grupos de hidrocarburos cíclicos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono conectados a C(=O). Los ejemplos de grupos alquilo comprenden de manera no limitativa metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares.

La expresión cicloalquil(C<sub>3-8</sub>)carbonilo se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono conectados a C(=O). Los ejemplos de grupos cicloalquilo comprenden, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

25 Las expresiones "alcoxi(C<sub>1-10</sub>)", "alcoxi(C<sub>1-8</sub>)" y "alcoxi(C<sub>1-6</sub>)", solos o en combinación, se refieren a "O" conectado a alquilo, con cadenas lineales o ramificadas y puede incluir partes cíclicas, que tienen de 1 a 10, 1 a 8 o 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales comprenden, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi y similares. Los ejemplos de alcoxi ramificados comprenden, pero no se limitan a isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentoxi, isohexoxi y similares. Los ejemplos de alcoxi cíclico comprenden, pero no se limitan a ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

30 El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo unido a O.

El término "alcanoílo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo unido a un grupo carbonilo.

35 El término "alqueno" se refiere a grupos alquilo que tienen enlaces sencillos para la unión a dos átomos de carbono diferentes.

40 El término "alqueno" se refiere a grupos alqueno que tienen enlaces sencillos para la unión a dos átomos de carbono diferentes.

Los términos "alqueno" se refiere a grupos alqueno que tienen enlaces sencillos para la unión a dos átomos de carbono diferentes.

45 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo aromático carbocíclico monocíclico, bicíclicos o tricíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono en la parte del anillo. Los ejemplos de grupos arilo comprenden, pero no se limitan a fenilo, naftilo, bifenilo, antraceno, azuleno y similares. Se pretende también que arilo incluya los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos incluidos 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, indano y similares.

50 El término "heteroarilo", como se emplea en la presente memoria comprende sistemas de anillos heterocíclicos insaturados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo comprenden, pero no se limitan a furilo, tienilo, pirrolilo y similares. Heteroarilo también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas heterocíclicos enumerados a continuación.

55 Los ejemplos de "arilo" y "heteroarilo" comprenden de manera no limitativa fenilo, bifenilo, indeno, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), N-hidroxitriazolilo, N-hidroxitiazolilo, N-hidroxiimidazolilo, antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofeno (2-tieno, 3-tieno), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluoreno, xantenilo, isoindano, benzhidrido, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo(2-(2,3-dihidro-

benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenil (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenzo[b,f]azepina (5H-dibenzo[b,f]azepina-1-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepina-2-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepina-3-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepina-4-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepina-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo [b,f]azepina-5-ilo) y similares.

Los términos "arilalquenilo" y "arilalquinilo", solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquenilo y alquinilo como se ha descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a cloro, flúor, bromo o yodo.

Los términos "alquilamino", "arilamino" o "arilalquilamino", solos o como parte de otro grupo comprenden cualquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores unidos a un átomo de nitrógeno.

La expresión "amino sustituido", tal como se utiliza en la presente memoria sola o como parte de otro grupo se refiere a amino sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar además sustituidos con cualquiera de los grupos indicados anteriormente. Además, los sustituyentes amino pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo.

Los términos "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", solos o como parte de otro grupo comprenden cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo unidos a un átomo de azufre.

El término "acilo" por sí mismo o formando parte de otro grupo, se refiere a un radical orgánico unido a un grupo carbonilo; los ejemplos de grupos acilo comprenden cualquiera de los grupos unidos a un carbonilo, tales como alcanilo, alquenoilo, aroilo, aralcanilo, heteroarilo, cicloalcanilo, cicloheteroalcanilo y similares.

El término "cicloheteroalquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 eslabones que comprende 1 a 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, unidos por un átomo de carbono o un heteroátomo, cuando sea posible, opcionalmente mediante el enlazador  $(CH_2)_g$  (donde g es 1, 2 o 3). Los grupos anteriores pueden incluir 1 a 4 sustituyentes tales como alquilo, halo, oxo y similares. Además, cualquiera de los anillos cicloheteroalquilo puede estar fusionados a un anillo de cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo.

El término "cicloheteroalquilalquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cicloheteroalquilo como se ha definido anteriormente unidos por un átomo de carbono o heteroátomo a una cadena  $(CH_2)_r$ .

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo", solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido por un átomo de C o heteroátomo a una cadena  $(CH_2)_r$ , alquilenilo o alquilenilo como se definió anteriormente.

La frase "cadena lateral de  $\alpha$ -aminoácido natural" se refiere a los restos (cadenas laterales) unidos al carbono  $\alpha$ -amino en los  $\alpha$ -aminoácidos naturales siguientes: glicina, alanina, ácido 2-aminobutírico, valina, leucina, isoleucina, terc-leucina, serina, treonina, cisteína, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico, fenilalanina, histidina, triptófano, tirosina, fenilglicina, lisina, metionina y arginina. Las cadenas laterales de estos aminoácidos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la cadena lateral de  $\alpha$ -aminoácido de la alanina es metilo; la cadena lateral de fenilalanina es bencilo; y la cadena lateral de terc-leucina es terc-butilo.

El término "polihaloalquilo" se refiere a un grupo "alquilo" definido anteriormente que comprende de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tales como  $CF_3CH_2$ ,  $CF_3$  o  $CF_3CF_2CH_2$ .

65

El término "polihaloalcoxi" se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" definido anteriormente que comprende de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tales como CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, CF<sub>3</sub>O o CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O.

5 Los términos "policíclico" y "policiclo" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, arilos, heteroarilos y cycloheteroalquilos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo los anillos son "anillos condensados". Los anillos condensados que están unidos por átomos no adyacentes, también se conocen como anillos "en puente". Cada uno de los anillos del policiclo puede ser sustituido con dichos sustituyentes descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, alquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un resto heterocíclico, aromático o heteroaromático, trifluorometilo, ciano o similares.

### 15 Ejemplos

Se proporciona una descripción detallada adicional de la invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

#### 20 Ejemplo 1

Síntesis de hidrocloreto del éster (2*R*)-boroPro-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-pinanodiol (2)

Un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética se cargó con N-Boc-pirrolidina (20 g, 117 mmol, 1 eq) y THF anhidro (60 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución incolora transparente se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución de s-BuLi (100 ml de una solución 1,4 M en ciclohexano, 140 mmol) durante un período de 30 minutos. La solución de color naranja claro se agitó a -78°C durante 3 horas, seguido de tratamiento con B(OMe)<sub>3</sub> (39 ml, 350 mmol) tras lo cual se retiró el baño de enfriamiento y la solución transparente e incolora se calentó lentamente a 0°C. Al llegar a 0°C, la reacción se inactivó por enfriamiento con una pequeña cantidad de agua (~2 ml), se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación se extrajo en NaOH 2 N (250 ml) y lavó a contracorriente con más EtOAc (150 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl 2 N y después se extrajo con EtOAc (3 x 120 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir el ácido borónico libre (22,08 g, 103 mmol) como un sólido blanco pegajoso con un rendimiento del 88%. Sin purificación adicional el ácido borónico se disolvió en éter metil-terc-butílico (150 ml) y con agitación constante se añadió a temperatura ambiente (+)-pinanodiol (17,5 g, 103 mmol). Después de 18 h se eliminó el éter y el éster borónico de (+)-pinanodiol se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc 1:3) para proporcionar un aceite espeso transparente (26,84 g, 76,8 mmol, 76% de rendimiento, R<sub>f</sub> = 0,6 utilizando un eluyente de hexano/acetato de etilo 2:1, se hizo visual mediante I<sub>2</sub> y/o tinción con PMA). La eliminación del grupo protector Boc se consiguió disolviendo el aceite en éter anhidro, enfriando a 0°C en un baño de hielo y con agitación constante se barboteó HCl (g) anhidro en la solución durante 10 minutos. Después de 2 horas se desarrolló un precipitado blanco en el matraz y se eliminaron a vacío el éter y el exceso de HCl para proporcionar la sal de HCl racémica como un sólido blanco. La cristalización y aislamiento del isómero deseado se realizó disolviendo la sal de HCl en una cantidad mínima de diclorometano (250 ml) con calentamiento suave para facilitar una solución homogénea, seguido de agitación continua durante 8 horas para proporcionar un precipitado blanco esponjoso que se recogió mediante filtración al vacío, se secó y después se disolvió en una cantidad mínima de 2-propanol (~200 ml) con calentamiento suave hasta que sea homogéneo. La solución alcohólica se agitó durante la noche y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración a vacío proporcionando 1 isoméricamente puro como un sólido blanco. (7,0 g, 27 mmol, 23% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,06 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,05 (m, 5H), 0,84 (d, J = 12 Hz, 2H), 0,71 (s, 2H), 0,62 (s, 3H).

#### 50 Ejemplo 2

Síntesis de compuestos de la serie A: (2*R*)-1-(2-ciclopentilamino-acetil)-boroPro-OH (4)

55 Etapa 1: Éster de (2*R*)-1-(2-cloroacetil)-boroPro-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-pinanodiol (3A).

A una solución de 2 (36,7 g, 129,3 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (200 ml) enfriado a 0°C se le añadió cloruro de cloroacetilo (12,34 ml, 155,2 mmol) bajo un manto de N<sub>2</sub>. A ésta se añadió en gotas lentamente 4-metilmorfolina (42,4 ml, 182 mmol) para proporcionar una solución de color naranja claro casi transparente que se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la solución se enfrió de nuevo a 0°C y se añadieron 200 ml de una solución de HCl 0,2 N y las capas orgánicas separaron, se secó y se concentró para proporcionar un aceite de color rojo oscuro que era una sola mancha por TLC (hex/EtOAc 2:1, R<sub>f</sub> = 0,22, se hizo visual con I<sub>2</sub> y/o tinción de PMA) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,80 (s, 3 H), 1,25 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,75-1,96 (m, 4 H), 1,98-2,10 (m, 3 H), 2,12-2,20 (m, 1 H), 2,29-2,35 (m, 1 H), 3,12-3,16 (m, 1 H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,58-3,63 (m, 1 H), 3,97-4,05 (q, 2 H), 4,30-4,32 (d, 1 H).

Etapa 2: Éster de (2*R*)-1-(2-ciclopentilamino-acetil)-boroPro-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-pinanodiol (3B).

El compuesto 3A se disolvió en THF anhidro (~150 ml) seguido de la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 g) y se enfrió a 0°C antes de la adición de ciclopentilamina (21,93 g, 258 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a continuación a temperatura ambiente y agitó durante la noche. La TLC indicó que todo el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y sílice, se lavó con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se concentró para producir un sólido de color naranja claro, pegajoso. El sólido rojo pegajoso se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) seguido de adición de Et<sub>2</sub>O (~200 ml) y la solución se agitó durante la noche. La solución blanca lechosa resultante se filtró a continuación y el precipitado se lavó con EtOAc frío (2 x 60 ml) y hexano (2 x 50 ml) y se secó para proporcionar 3B (28,92 g, 120,5 mmol) como un sólido blanco esponjoso. El filtrado de la solución madre de color rojo oscuro se concentró y se sometió a las condiciones de recristalización anteriores para obtener una segunda recolección de 3B (6,17 g, 25,7 mmol) para un rendimiento combinado total de 3B (35,09 g, 93,8 mmol) de rendimiento del 73%. R<sub>f</sub> = 0,45 (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,18 (d, 1H), 3,95 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,6 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,46 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,90 (s, 1H), 1,74 (m, 6H), 1,61 (s, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Etapa 3: (2*R*)-1-(2-ciclopentilamino-acetil)-boroPro-OH (4)

A una solución de 3B (40,59 g, 108,5 mmol) en H<sub>2</sub>O (200 ml, ajustada a pH 2 mediante la adición de HCl 2 N) se le añadió hexano (200 ml) y ácido fenilbórico (13,37 g, 109,5 mmol) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente. La capa de hexano se retiró periódicamente y se reemplazó con hexano fresco 6 veces durante un período de 24 horas. La capa acuosa se separó y se aplicó a una columna de intercambio iónico Dowex 50-X2-100 (forma H<sup>+</sup>) y se eluyó con agua hasta que el eluido fue neutro. La elución con hidróxido de amonio acuoso (2% en peso) seguida de liofilización de las fracciones apropiadas dio 4 (23,91 g, 99,6 mmol) como un sólido cristalino blanco con un rendimiento del 92%. <sup>1</sup>H RMN de la sal 4·TFA (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3,88 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,63 (m, 7H); MS (ESI) *m/z* 223 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 12

Síntesis de compuestos de la serie B: (2*R*)-1-[(2*S*)-azetidín-2-carbonil]-boroPro-OH (12)

Etapa 1: Éster de (2*R*)-1-[(2*S*)-1-*terc*-butoxicarbonil-azetidín-2-carbonil]-boroPro-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-pinanodiol (11)

A una solución de éster 1-*terc* butílico del ácido (2*S*)-azetidín-1,2-dicarboxílico (169 mg, 0,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadió HOBt (105 mg, 0,8 mmol) y EDC (174 mg, 0,9 mmol). La solución de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo durante 10 min seguido de la adición sucesiva de 2 (200 mg, 0,7 mmol) y NMM (0,25 ml, 2,1 mmol). La solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 ml), HCl 0,1 M acuoso (5 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de disolvente eluyente de 1:4 EtOAc/hexano a 1:2 EtOAc/hexano) para proporcionar 11 como un aceite viscoso transparente.

Etapa 2: (2*R*)-1-[(2*S*)-acetidín-2-carbonil]-boroPro-OH (12)

Una solución del compuesto 11 en HCl 4 N en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se sometió al protocolo de desprotección del éster de pinanodiol descrito anteriormente para la preparación de ácido borónico 4. Se obtuvo el compuesto 12 como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN de la sal 12·TFA (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 5,23 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,63 (m, 1H). MS *m/z* (intensidad relativa) 199 (M+1)<sup>+</sup>(7), 181 (M-17) (100), 152 (53).

## Ejemplo 15

Síntesis de compuestos de la serie F: (2*R*)-1-{2-[(3*S*)-pirrolidín-3-ilamino]-acetil}-boroPro-OH (21)

Etapa 1: Éster de (2*R*)-1-{2-[(3*S*)-1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidín-3-ilamino]-acetil}-boroPro-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-pinanodiol (20)

El protocolo descrito anteriormente para la síntesis de 3B se siguió empleando éster *terc*-butílico del ácido (3*S*)-3-amino-pirrolidín-1-carboxílico en lugar de ciclopentilamina. Se obtuvo el compuesto 20 en forma de aceite.

Etapa 2: (2*R*)-1-{2-[(3*S*)-pirrolidín-3-ilamino]-acetil}-boroPro-OH (21)

El protocolo descrito anteriormente para la desprotección de N-Boc y la desprotección del éster de pinanodiol del compuesto 12 se aplicó a 20. El compuesto 21 se obtuvo como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN de la sal 21·TFA (500

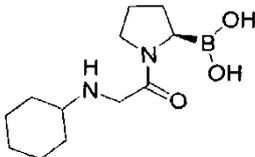
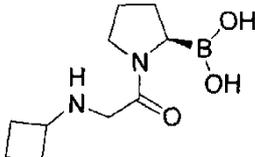
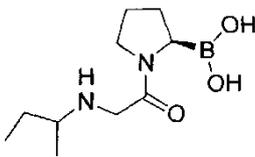
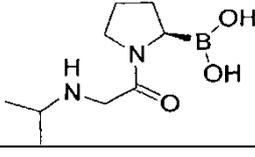
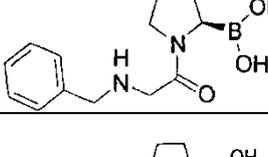
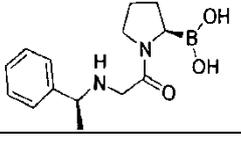
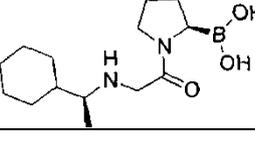
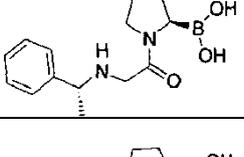
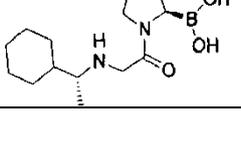
MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,12 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,05 (m, 3H), 1,74 (m, 1H).MS *m/z* (intensidad relativa) 241 (M) (27), 224 (100), 209 (73), 155 (47).

**Ejemplo 16**

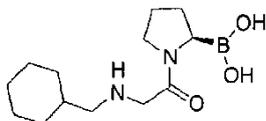
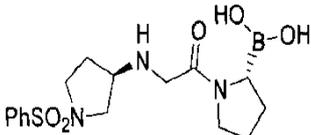
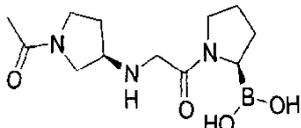
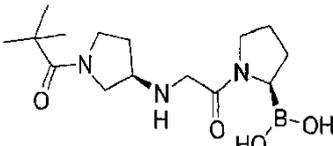
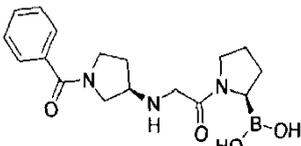
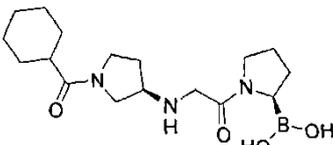
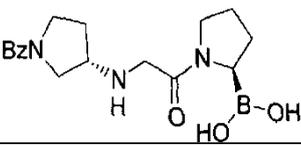
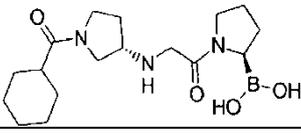
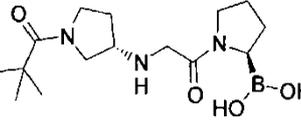
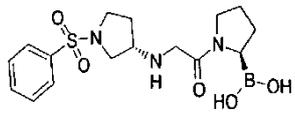
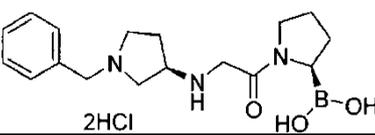
5 Utilizando los procedimientos ilustrados anteriormente se prepararon y caracterizaron los siguientes compuestos en la tabla, utilizando cromatografía de líquidos-espectroscopia de masas (LC-MS).

Tabla

10

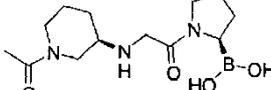
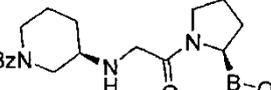
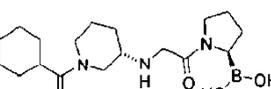
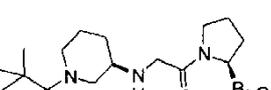
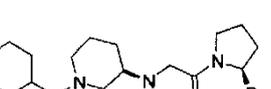
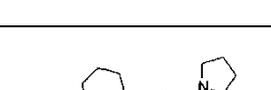
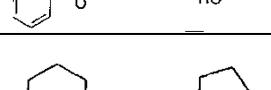
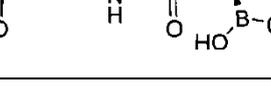
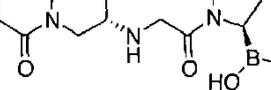
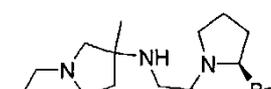
Compuesto nº	Serie	Estructura	LC-MS
22	A		255 (M+1)(13), 237 (100)
23	A		227 (M+1)(10), 209 (100)
24	A		229 (M+1)(18), 211 (100)
25	A		215 (M+1)(12), 197 (100)
26	A		263 (M+1)(5), 245 (100)
27	A		277 (M+1)(4), 259 (100)
28	A		283 (M+1)(22), 265 (100)
29	A		277 (M+1)(5), 259 (100)
30	A		283 (M+1)(21), 265 (100)

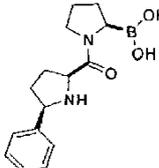
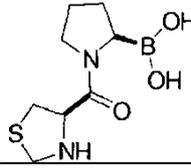
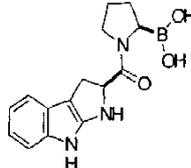
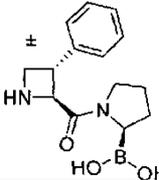
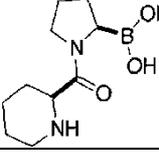
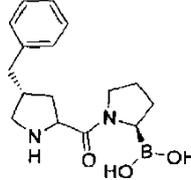
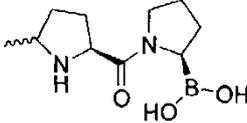
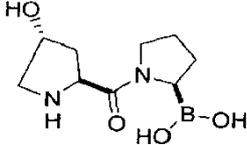
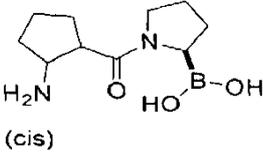
ES 2 524 916 T3

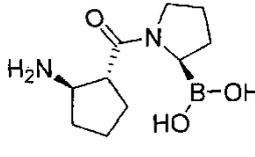
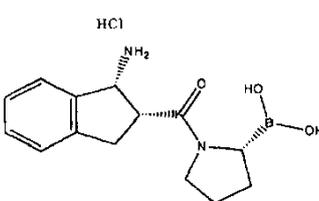
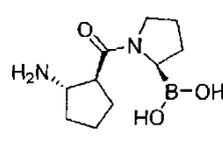
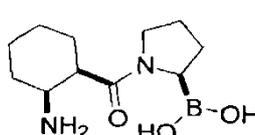
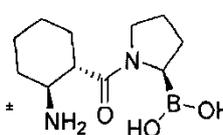
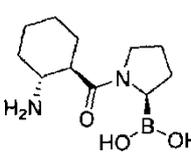
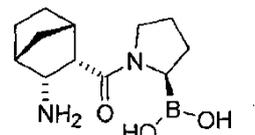
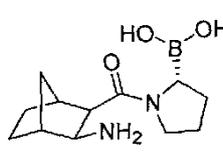
31	A		269 (M+1)(16), 251 (100)
32	A		763 (6), 382 (M+1)(100)
33	A		284 (M+1)(19), 266(100)
34	A		651 (28), 326 (M+1)(57), 308 (100)
35	A		691 (22), 346 (M+1)(100), 328 (86)
36	A		703 (28), 352 (M+1)(18), 334 (100)
37	A		691 (49), 346 (M+1)(14), 328(100)
38	A		703 (27), 352 (M+1)(3), 334 (100)
39	A		651 (48), 326(13), 308 (100)
40	A		382 (M+1)(100), 364 (7)
41	A		332 (M+1)(100), 314 (10)

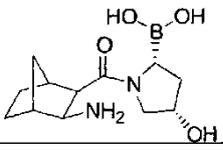
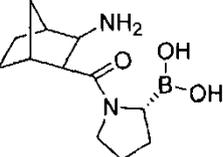
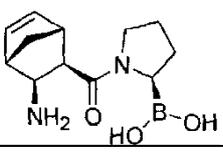
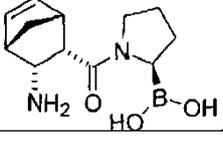
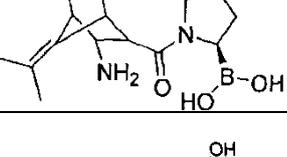
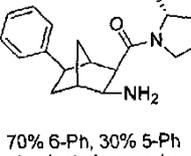
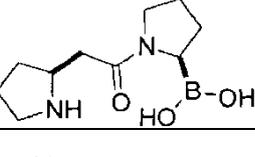
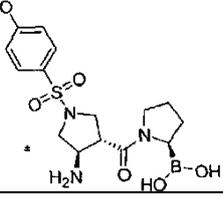
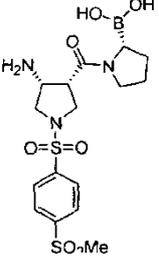
ES 2 524 916 T3

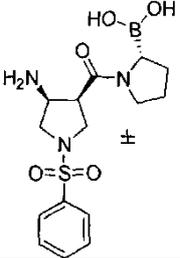
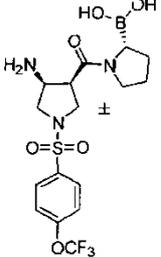
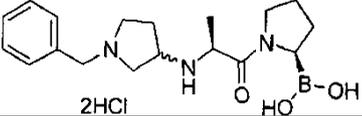
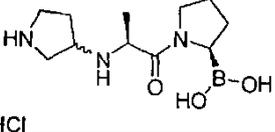
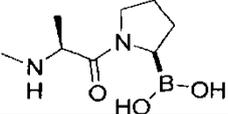
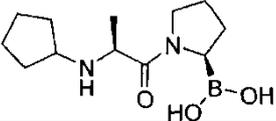
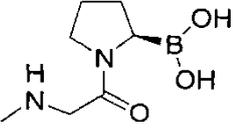
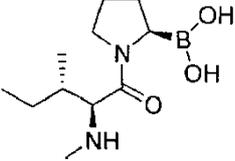
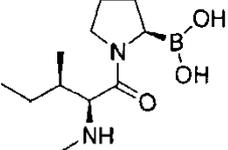
42	A		531 (15), 266 (M-17)(100)
43	A		271 (M+1)(100), 253 (16)
44	A		270 (M+1)(100), 252 (17)
45	A		731 (42), 366 (M+1)(100), 348 (43)
46	A		791 (12), 396 (M+1)
47	A		721 (10), 361 (M+1)(100)
48	A		285 (M+1)(100), 267 (12)
49	A		595 (48), 298 (M+1)(100), 280 (80)
50	A		679 (29), 340 (100)
51	A		719 (92), 360 (M+1)(65), 342 (100)
52	A		791 (35), 396 (M+1)(100), 378 (14)

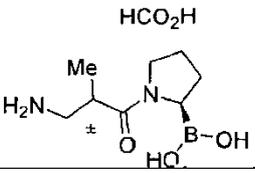
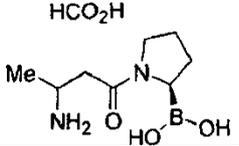
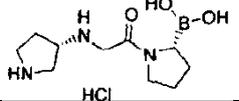
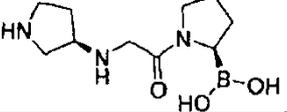
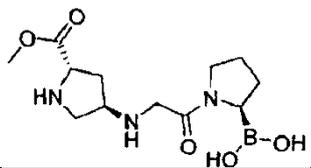
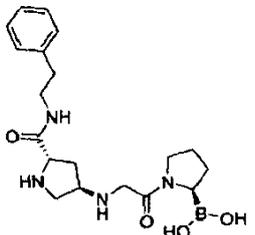
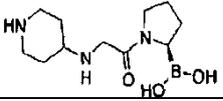
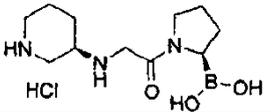
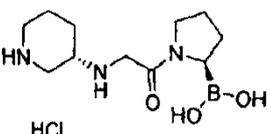
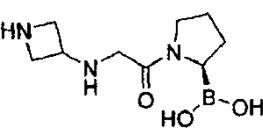
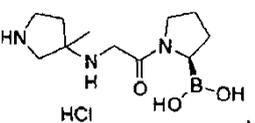
53	A		595 (89), 298 (M+1)(44), 280 (100)
54	A		719 (72), 360 (M+1)(40), 342 (100)
55	A		731 (100), 366 (M+1)(34), 348 (86)
56	A		340 (M+1)(5), 322 (100), 304(18)
57	A		731 (100), 366 (M+1)(52), 348 (94)
58	A		773 (33), 396 (M+1)(100), 378 (16)
59	A		595 (93), 298 (M+1)(26), 280 (100)
60	A		679 (100), 340 (98), 322 (70)
61	A		346 (M+1)(100), 328 (12)
62	B		249(M-17)mayoritario, 267(M+1)minoritario
63	B		289(M+1)minoritario, 271 (M-17)mayoritario

64	B		289(M+1)minoritario, 271 (M-17)mayoritario
65	B		213(M-17), 425(2M+1)
66	B		282(M-17) mayoritario
67			257(M-17)mayoritario, 275(M+1)minoritario
68	B		209(M-17)mayoritario, 227(M+1)minoritario
69	B		285(M-17)mayoritario, 303(M+1)minoritario
70	B		209(M-17)mayoritario, 227(M+1)minoritario
71	B		211(M-17)mayoritario, 229(M+1)minoritario
72	B	 (cis)	209(M-17)mayoritario, 227(M+1)minoritario

73	B	 <p style="text-align: center;"><i>1R,2R</i></p>	209(M-17)mayoritario, 227(M+1)minoritario
74	B	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	257(M-17)mayoritario, 275(M+1)minoritario
75	B	 <p style="text-align: center;"><i>1S,2S</i></p>	209(M-17)mayoritario, 227(M+1)minoritario
76	B		223(M-17)mayoritario, 241(M+1)minoritario
77	B		223(M-17)mayoritario, 241(M+1)minoritario
78	B		223(M-17)mayoritario, 241(M+1)minoritario
79	B		235(M-17)mayoritario, 253(M+1)minoritario
80	B		235(M-17)mayoritario, 253(M+1)minoritario
81	B	 <p style="text-align: center;"><i>(1R,2S)</i></p>	235(M-17)mayoritario, 253(M+1)minoritario

82	B		251(M-17)mayoritario, 269(M+1)minoritario
83	B		235(M-17)mayoritario, 253(M+1)minoritario
84	B		233(M-17)mayoritario, 251(M+1)minoritario
85	B		233(M-17)mayoritario, 251(M+1)minoritario
86	B		275(M-17)mayoritario, 293(M+1)minoritario
87	B	 70% 6-Ph, 30% 5-Ph Predominate isomer drawn	311(M-17)mayoritario, 329(M+1)minoritario
88	B		209(M-17)mayoritario, 227(M+1)minoritario
89	B		434(M-17) mayoritario
90	B		446 (M+1)(23), 428 (100)

91	B		350(M-17)mayoritario, 368(M+1)minoritario
92	B		434(M-17) mayoritario
93	B		346 (M+1)(100), 328 (14)
94	B		511 (9), 256 (M+1)(100), 238(19)
95	B		201 (M+1)(100), 183 (22)
96	B		255 (M+1)(100), 237 (100)
97	B		187 (M+1)(5), 169 (100)
98	B		243(M+1)(5), 225 (71)
99	B		449(5), 243(M+1)(7), 225(100)

100	B		223(M+23)(3), 183(48)
101	B		223(M+23)(4), 183(10)
121	F		242 (M+1)(100), 224 (19)
122	F		242 (M+1)(100), 224 (9)
123	F		300 (M+1)(11), 282 (100)
124	F		371(M-17)mayoritario, 389(M+1)minoritario
125	F		256 (M+1)(100)
126	F		256 (M+1)(100), 238(8)
127	F		256 (M+1)(100), 238(10)
128	F		210(M-17)(mayoritario), 228 (M+1)(minoritario)
129	F		256 (M+1)(100), 238 (28)

**Ejemplo 17**

Dependencia de las formas de aminoborato y ácido borónico de los compuestos de la invención sobre el pH

5 Se preparó una solución madre 0,4 M de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> disolviendo 909 mg de la sal en 16 ml de D<sub>2</sub>O. Se ajustó el pH al valor deseado mediante la adición gota a gota de DCl al 20% en D<sub>2</sub>O o DCl al 5% en D<sub>2</sub>O. Los valores de pH se midieron con un medidor de pH Fisher Scientific Accumet AB15. Se prepararon alícuotas de la solución madre (4 ml) y se añadieron a cada una 8 mg del compuesto 4 en forma cerrada (aminoborato). Se taparon los viales de centelleo, se sellaron con parafilm y se dejaron reposar en la oscuridad durante tres días. Después de este tiempo se midió el pH de nuevo. La relación abierto/cerrado (es decir, lineal/cíclico) de los isómeros del compuesto 4 a cada pH se determinó registrando los espectros de <sup>1</sup>H-RMN correspondientes en un instrumento Varian AS 500 MHz y midiendo la relación de las integrales de los picos a 2,90-2,95 ppm y 2,40-2,50 ppm características de las formas abierta y cerrada, respectivamente. La figura 1 muestra que la forma cerrada predomina a pH superiores, tal como el pH fisiológico, mientras que la forma abierta predomina a pH más bajos.

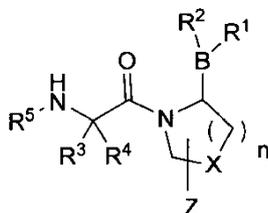
**Ejemplo 18**

20 Los compuestos finales de los ejemplos 1-16 se ensayaron *in vitro* como se describe en la presente memoria y cada uno presentaba un CI<sub>50</sub> o K<sub>i</sub> de 10 μM o menos.

REIVINDICACIONES

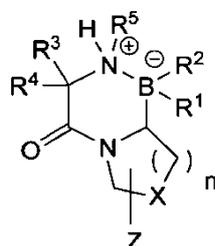
1. Compuesto de fórmula (I):

5



(I)

que incluye sus isómeros cíclicos que presentan la fórmula



10

sus estereoisómeros, sus solvatos, sus hidratos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

n es 1;

15

X es CH<sub>2</sub>;

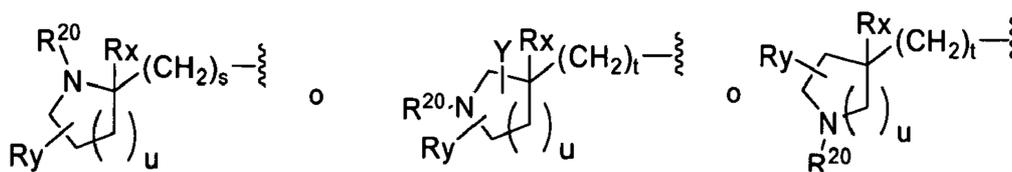
Z es H;

20

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independiente o conjuntamente son -OH; un hidroxilo portador de un grupo protector de ácido borónico; o un grupo que puede hidrolizarse a un grupo hidroxilo en una solución acuosa a pH fisiológico o en los líquidos biológicos;

25

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno y R<sup>5</sup> es:



en las que

30

R<sup>20</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, cicloalquil(C<sub>3-8</sub>)carbonilo; bencilo, benzoílo, alquil(C<sub>1-6</sub>)oxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, tiazolilo sustituido en fenilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo o fenilsulfonilo; en el que los grupos bencilo, benzoílo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo y fenilsulfonilo están opcionalmente monosustituidos o independientemente disustituidos con R<sup>12</sup>;

35

R<sup>12</sup> es halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo, carboxi, acetamido, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroximetilo, trifluorometoxi, sulfamoílo, carbamoílo, sulfonamido, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, arilo, o heteroarilo; en el que los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente monosustituidos o independientemente plurisustituidos con R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> es halógeno, alquilo(C<sub>1-10</sub>), alcoxi(C<sub>1-10</sub>), alquil(C<sub>1-10</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-10</sub>) amino, benciloxi, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroximetilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilitio, N-hidroxiamino, ciano, carboxi, acetamido, hidroxilo, sulfamoílo, sulfonamido, carbamoílo;

40

R<sub>x</sub> es hidrógeno; alquilo(C<sub>1-8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-12</sub>), bencilo, o fenilo; en el que los grupos bencilo y fenilo están opcionalmente monosustituídos o independientemente disustituídos en el anillo con R<sup>12</sup>;

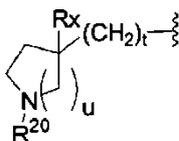
R<sub>y</sub> se encuentra ausente o es halógeno, alquilo(C<sub>1-8</sub>), alcoxi(C<sub>1-8</sub>), O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido, o fenilo;

s es 1 a 6; t es 0 a 6; y u es 0 a 3; y,

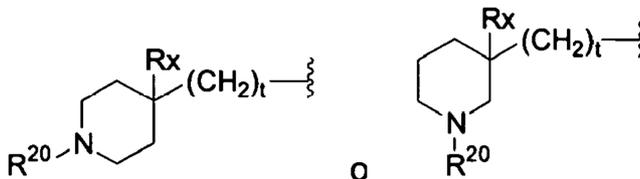
en el que un enlace dividido en dos por una línea ondulada significa un punto de acoplamiento.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidroxilo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sup>5</sup> es



4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sup>5</sup> es:



5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independiente o conjuntamente son hidroxilo portador del grupo protector de ácido borónico formado a partir de (+)-pinanodiol; pinacol; 1,2-diciclohexil-etanodiol; 1,2-etanodiol; 2,2-dietanolamina; 1,3-propanodiol; 2,3-butanodiol, tartrato de diisopropilo; 1,4-butanodiol; diisopropiletanodiol; (S,S)-5,6-decanodiol; 1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol; (2R,3R)-1,4-dimetoxi-1,1,4,4-tetrafenil-2,3-butanodiol; metanol; etanol; isopropanol; catecol; o 1-butanol.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independiente o conjuntamente son un grupo que puede hidrolizarse a un grupo hidroxilo en una solución acuosa a pH fisiológico o en líquido biológico formado a partir de 1,2-diciclohexiletanodiol; 1,2-etanodiol; 1,3-propanodiol; 2,3-butanodiol; 1,4-butanodiol; diisopropiletanodiol; metanol; etanol; isopropanol; o 1-butanol.

7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o composición según la reivindicación 7 para inhibir la dipeptidil peptidasa-IV, poniéndose así la dipeptidil peptidasa-IV en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición según la reivindicación 7.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o composición según la reivindicación 7 para el tratamiento de la enfermedad de un mamífero que puede regularse o normalizarse mediante la inhibición de la dipeptidil peptidasa-IV.

10. Compuesto o composición según la reivindicación 9, en el que la enfermedad es un trastorno metabólico.

11. Compuesto o composición según la reivindicación 9, en el que la enfermedad es la diabetes.

12. Compuesto o composición según la reivindicación 9 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antidiabético seleccionado de entre el grupo que consiste en un segundo medicamento que aumenta la secreción de insulina, aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce la absorción de azúcar en el aparato digestivo o aumenta el efecto de los péptidos o proteínas que afectan al control glucémico, o cualquier combinación de los mismos.

13. Cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o de una primera composición según la reivindicación 7 y uno o más segundos medicamentos seleccionados de entre el grupo que consiste en:

- a) otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV;
- b) sensibilizadores de insulina seleccionados de entre el grupo que consiste en (i) agonistas de PPAR, (ii) biguanidas y (iii) inhibidores de la proteína fosfatasa -1B;
- c) insulina o miméticos de insulina;
- d) sulfonilureas u otros secretágonos de insulina;
- e) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa;
- f) agonistas del receptor de glucagones;
- g) GLP-1, miméticos de GLP-1 y agonistas de los receptores de GLP-1;
- h) GLP-2, miméticos de GLP-2 y agonistas de los receptores de GLP- 2;
- i) GIP, miméticos de GIP y agonistas de los receptores de GIP;
- j) PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP;
- k) agentes reductores del colesterol seleccionados de entre el grupo que consiste en (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR $\alpha$ , (v) agonistas dobles de PPAR $\alpha/\gamma$ , (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, y (viii) antioxidantes;
- l) agonistas de PPAR;
- m) compuestos antiobesidad;
- n) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal;
- o) agentes antiinflamatorios;
- p) G-CSF, miméticos de G-CSF y agonistas del receptor de G-CSF; y
- q) EPO, miméticos de EPO y agonistas del receptor de EPO

para el tratamiento, el control o la prevención en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo que consiste en (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) bajas concentraciones de HDL, (11) altas concentraciones de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) síndrome del colon irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, (16) artritis reumatoide, (17) otras afecciones inflamatorias, (18) pancreatitis, (19) obesidad abdominal, (20) enfermedad neurodegenerativa, (21) esclerosis múltiple, (22) retinopatía, (23) nefropatía, (24) neuropatía, (25) Síndrome X, (26) hiperandrogenismo ovárico, (27) rechazo de aloinjertos en trasplantes, (28) diabetes Tipo II, (29) insuficiencia de la hormona del crecimiento, (30) neutropenia, (31) anemia, (32) trastornos neuronales, (33) crecimiento tumoral y metástasis, (34) hipertrofia benigna de próstata, (35) gingivitis, (36) hipertensión, (37) osteoporosis, y otras afecciones que se pueden tratar mediante la inhibición de la dipeptidil peptidasa-IV.

14. Combinación farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición según la reivindicación 7; y

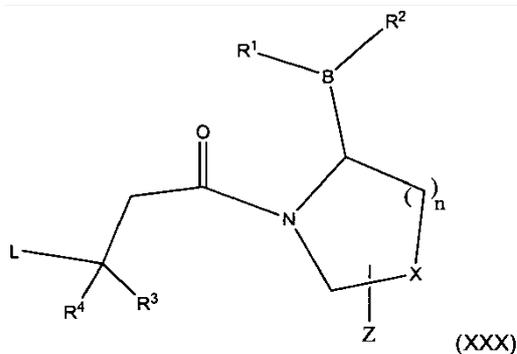
un agente antidiabético que aumenta la secreción de insulina, aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce la absorción de azúcar del aparato digestivo o aumenta el efecto de los péptidos o proteínas que afectan el control glucémico, o cualquier combinación de los mismos.

15. Combinación farmacéutica según la reivindicación 14, en la que la relación en peso del compuesto y el agente antidiabético es desde aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1.

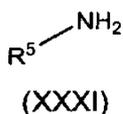
16. Combinación farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de entre metformina, gliburida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, nateglinida, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, APR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY307161, NN2211 y/o LY315902.

17. Combinación farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el segundo medicamento es adecuado para el tratamiento de una afección de diabetes.

- 5 18. Procedimiento de preparación de un compuesto según la reivindicación 1 que comprende: poner en contacto un compuesto de fórmula (XXX):



- 10 con un compuesto de fórmula (XXXI)



- 15 en la que L comprende un grupo saliente en condiciones adecuadas para proporcionar el compuesto según la reivindicación 1 y en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X, Z y n son como se definen en la reivindicación 1.

19. Procedimiento según la reivindicación 18 en el que L es halo.

- 20 20. Procedimiento según la reivindicación 18 en el que L es cloro.

21. Procedimiento según la reivindicación 18 que comprende además preparar un compuesto de fórmula XXX, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno OH, poniendo en contacto ácido y un compuesto de la fórmula XXX, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno hidroxilo portador de un grupo protector de ácido borónico.

FIG. 1

