

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 633**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2009 E 09777657 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2321317**

54 Título: **Derivados fusionados de pirrolidino-ciclopropano como inhibidores selectivos de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1**

30 Prioridad:

01.09.2008 EP 08290822

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

18.03.2015

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**VALEUR, ERIC;
LEPIFRE, FRANCK;
ROCHE, DIDIER;
CARNIATO, DENIS;
CHRISTMANN-FRANCK, SERGE y
SCHMIDLIN, FABIEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 531 633 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

Derivados fusionados de pirrolidino-ciclopropano como inhibidores selectivos de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados fusionados de pirrolidino-ciclopropano como inhibidores selectivos de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD-1) y a estos compuestos para su uso en el tratamiento y/o prevención del síndrome metabólico, diabetes, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos inmunológicos, hipertensión y otras enfermedades y afecciones.

10 Técnica previa

Las hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSD) regulan la ocupación y activación de los receptores de hormonas esteroideas convirtiendo a las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente, véase Nobel y col., Eur. J. Biochem. 2001, 268: 4113-4125.

15 Existen muchas clases de HSD. Las 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 β -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (como cortisol y corticosterona) y sus formas inertes (como cortisona y 11-deshidrocorticosterona). La isoforma 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa ampliamente en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otros tejidos glucocorticoides, mientras que la expresión de la isoforma 2 (11 β -HSD2) se limita a tejidos que expresan el receptor mineralocorticoide, como riñón, intestino y placenta. Por tanto, la inhibición de la 11 β -HSD2 se asocia con efectos adversos graves, como hipertensión.

20 El exceso de cortisol se asocia con numerosos trastornos, como diabetes, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión. La administración de inhibidores de la 11 β -HSD1 disminuye el nivel de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides en los tejidos diana, reduciendo de este modo los efectos de cantidades excesivas de cortisol y de otros 11 β -hidroxiesteroides. De este modo, 11 β -HSD1 es una posible diana para el tratamiento asociado con diversos trastornos que pueden mejorar reduciendo la acción glucocorticoide. Por tanto, la inhibición de 11 β -HSD1
25 puede usarse para prevenir, tratar o controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides, como diabetes, obesidad, hipertensión o dislipidemia. La inhibición de la actividad 11 β -HSD1 en el cerebro, por ejemplo, la reducción de los niveles de cortisol, también puede ser útil para tratar o reducir la ansiedad, la depresión, el deterioro cognitivo o la disfunción cognitiva relacionada con la edad (Seckl, y col., Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376).

30 El cortisol es una hormona antiinflamatoria importante y muy conocida que también actúa como antagonista a la acción de la insulina en el hígado, con lo que se reduce la sensibilidad a la insulina, dando lugar a un aumento de la gluconeogénesis y a niveles elevados de glucosa en el hígado. Los pacientes que ya presentan intolerancia a la glucosa tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles anormalmente altos de cortisol (Long y col., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). Además, se ha
35 demostrado suficientemente que 11 β -HSD1 tiene una función importante en la regulación del efecto glucocorticoide local y de producción de glucosa en el hígado (Jamieson y col., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). En Walker, y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159, se describió que la administración de carbenoxolona, un inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1, daba lugar a la mejora de la sensibilidad hepática a la insulina en humanos.

40 Adicionalmente, el hipotético mecanismo de acción de la 11 β -HSD1 en el tratamiento de la diabetes ha sido apoyado por diversos experimentos realizados en ratones y ratas. Estos estudios mostraron que los niveles de ARNm y las actividades de dos enzimas clave en la producción hepática de glucosa, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), se reducían tras la administración de inhibidores de la 11 β -HSD1. Además, se demostró que los niveles de glucemia y la producción hepática de glucosa se reducían en
45 ratones que no expresan 11 β -HSD1. Datos adicionales recopilados usando este modelo de ratones que no expresan el gen correspondiente también confirmaron que la inhibición de 11 β -HSD1 no causará hipoglucemia, ya que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa se regulaban independientemente de los glucocorticoides (Kotelevtsev y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929).

Por tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 es eficaz para
50 el tratamiento, control y mejora de los síntomas de la diabetes, especialmente diabetes no dependiente de insulina (DMNDI, diabetes mellitus de tipo 2) y la administración regular de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 retrasa o previene la aparición de diabetes, especialmente en humanos.

El efecto de niveles elevados de cortisol también se ha observado en pacientes que presentaban síndrome de Cushing, que es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de cortisol en el torrente sanguíneo. Los pacientes con síndrome de Cushing desarrollan a menudo DMNDI.

5 Niveles excesivos de cortisol se han asociado con la obesidad, quizás debido a un aumento de la gluconeogénesis hepática. La obesidad abdominal se asocia estrechamente con la intolerancia a la glucosa, diabetes, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome metabólico, como hipertensión arterial, VLDL elevadas y HDL reducidas (Montague y col., Diabetes, 2000, 49: 883-888). En sujetos obesos, la actividad 11 β -HSD-1 en tejido adiposo está marcadamente incrementada y se correlaciona con la masa corporal. También se ha publicado que la inhibición de la 11 β -HSD1 en preadipocitos (células estromales) daba lugar a una disminución de su velocidad de diferenciación en adipocitos. Se prevé que esto tenga como resultado la disminución de la expansión (posiblemente reducción) de los depósitos de grasa epiloica, lo que puede inducir una reducción de la obesidad central (Bujalska, y col., Lancet 1997, 349: 1210-1213).

15 Por tanto, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 es útil para el tratamiento o control de la obesidad. El tratamiento prolongado con un inhibidor de la 11 β -HSD1 también es útil para el retraso o prevención de la aparición de obesidad, especialmente si el paciente utiliza un inhibidor de la 11 β -HSD1 en combinación con dieta controlada y ejercicio.

20 Reduciendo la resistencia a la insulina y manteniendo la glucemia a concentraciones normales, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y prevención de las afecciones que acompañan a la diabetes de tipo 2 y de la resistencia a la insulina, como el síndrome metabólico, obesidad, hipoglucemia reactiva y dislipidemia diabética.

25 Se prevé que la inhibición de la 11 β -HSD1 en adipocitos maduros atenué la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, como se recoge en Halleux y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84: 4097-4105. Además, se ha encontrado que existe una correlación entre la actividad glucocorticoide y determinados factores de riesgo cardiovascular. Esto sugiere que una reducción de los efectos glucocorticoides podría ser beneficioso para el tratamiento o prevención de determinadas enfermedades cardiovasculares (Walker y col., Hypertension 1998, 31: 891-895 y Fraser y col., Hypertension 1999, 33: 1364-1368).

30 Puesto que la hipertensión y la dislipidemia contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, y la inhibición de la actividad 11 β -HSD1 y la reducción de la cantidad de cortisol son beneficiosas para el tratamiento o control de la hipertensión, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 de la presente invención también puede ser especialmente beneficioso para tratar, controlar, retrasar o prevenir la aparición de la aterosclerosis.

35 La enzima 11 β -HSD1 también ha sido implicada en el proceso de control del apetito y, por tanto, se considera que tiene una función adicional en los trastornos relacionados con el peso. Se sabe que la adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno aumentando tanto la ingesta de alimentos como la expresión del neuropéptido Y hipotalámico. Esto sugiere que los glucocorticoides actúan estimulando la ingesta de alimentos y que la inhibición de la 11 β -HSD1 en el cerebro puede aumentar la sensación de saciedad dando lugar, por tanto, a una disminución de dicha ingesta de alimentos (Woods y col., Science 1998, 280: 1378-1383).

40 Otro posible efecto terapéutico asociado con la modulación de la 11 β -HSD1 es el que está relacionado con diversos alimentos pancreáticos. Se ha publicado que la inhibición de la 11 β -HSD1 en células β pancreáticas murinas aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa (Davani y col., J. Biol. Chem. 2000, 275: 34841-34844). Esto sigue al descubrimiento previo de que los glucocorticoides son responsables de la reducción de la liberación de insulina pancreática *in vivo* (Billaudel y col., Horm. Metab. Res. 1979, 11: 555-560). Por tanto, se sugiere que la inhibición de la 11 β -HSD1 podría producir otros efectos beneficiosos para el tratamiento de la diabetes distintos a los efectos previstos sobre el hígado y a la reducción de la grasa corporal.

50 Niveles excesivos de cortisol en el cerebro también pueden dar lugar a pérdida o disfunción neuronal mediante la potenciación de las neurotoxinas. La administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 da lugar a la reducción, mejora, control o prevención del deterioro cognitivo asociado al envejecimiento y de la disfunción neuronal. El deterioro cognitivo se ha asociado con el envejecimiento y con niveles excesivos de cortisol en el cerebro (véase J. R. Seckl y B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376 y las referencias citadas en ésta). La enzima 11 β -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y, por tanto, contribuye a la neurotoxicidad (Rajan y col., Neuroscience 1996, 16: 65-70; Seckl y col., Neuroendocrinol. 2000, 18: 49-99). Se sabe que el estrés y/o los glucocorticoides influyen sobre la función cognitiva (de Quervain y col., Nature 1998, 394: 787-790) y resultados no publicados indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un

inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1. Estas publicaciones, además de los efectos conocidos de los glucocorticoides sobre el cerebro, sugieren que la inhibición de la 11 β -HSD1 en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo frente a la ansiedad, la depresión y afecciones relacionadas (Tronche y col., *Nature Genetics* 1999, 23: 99-103). La enzima 11 β -HSD1 reactiva la 11-deshidrocorticosterona a corticosterona en las células del hipocampo y puede potenciar la neurotoxicidad de la quinasa, dando lugar a deficiencias en el aprendizaje relacionadas con la edad. Por tanto, se considera que los inhibidores selectivos de la 11 β -HSD1 protegen frente al deterioro de la función del hipocampo con la edad (Yau y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98: 4716-4721). Así, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de la 11 β -HSD1 en el cerebro humano podría proteger frente a los efectos nocivos sobre la función neuronal mediados por glucocorticoides, como la disfunción cognitiva, la depresión y el aumento del apetito.

Adicionalmente, se considera que la 11 β -HSD1 participa en la inmunomodulación en función de la percepción general de que los glucocorticoides deprimen el sistema inmunológico. Se sabe que existe una interacción dinámica entre el sistema inmunológico y el eje HPS (hipotálamo-pituitaria-suprarrenal) (Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 13: 576-581) y los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre las respuestas mediadas por células y las respuestas humorales.

El aumento de la actividad glucocorticoide, que puede estar inducido por el estrés, se asocia con una respuesta humoral y, como tal, la inhibición de la 11 β -HSD1 puede dar lugar a un cambio en la respuesta hacia una reacción mediada por células. En determinados estados patológicos, como tuberculosis, lepra y psoriasis, e incluso en condiciones de estrés excesivo, una actividad glucocorticoide elevada cambia la respuesta inmunológica a una respuesta humoral, cuando de hecho una respuesta mediada por células puede ser más beneficiosa para el paciente. La inhibición de la actividad de la 11 β -HSD1 y, por otro lado, la consiguiente reducción de los niveles de glucocorticoides, cambian la respuesta inmunológica hacia una respuesta mediada por células (D. Mason, *Immunology Today*, 1991, 12: 57-60 y G. A. Vt. Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 13: 576-581). Se deduce, por tanto, que una utilidad alternativa de la inhibición de la 11 β -HSD1 podría ser potenciar una respuesta inmunológica temporal asociada con la inmunización para asegurarse de que puede obtenerse una respuesta mediada por células.

Publicaciones recientes sugieren que los niveles de receptores diana de glucocorticoides y de las HSD están conectados con la susceptibilidad al glaucoma (J. Stokes y col., *Invest. Ophthalmol.* 2000, 41: 1629-1638). Adicionalmente, se ha descrito recientemente una conexión entre la inhibición de la 11 β -HSD1 y la reducción de la presión intraocular (Walker y col., póster P3-698 del Congreso de la Sociedad de Endocrinología, 12-15 de junio, 1999, San Diego). Se ha demostrado que la administración de carbenoxolona, un inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1, da lugar a una reducción del 20% en la presión intraocular en pacientes normales. En el ojo, 11 β -HSD1 se expresa exclusivamente en las células basales del epitelio de la córnea, en el epitelio no pigmentado de la córnea (sitio de producción acuosa), en el músculo ciliar y en los músculos esfínter y dilatador del iris. Por el contrario, la isoenzima distante 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 («11 β -HSD2») se expresa en gran medida en el epitelio ciliar no pigmentado y en el endotelio de la córnea. No se han encontrado HSD en la malla trabecular, que es el sitio de drenaje. Por tanto, se ha sugerido que la 11 β -HSD1 participa en la producción acuosa y la inhibición de la actividad de la 11 β -HSD1 es útil para reducir la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma.

Los glucocorticoides también tienen una función esencial en el desarrollo y función óseos, aunque son perjudiciales para dicho desarrollo y función cuando se presentan en exceso. La pérdida ósea inducida por glucocorticoides deriva parcialmente de la supresión de la proliferación de osteoblastos y de la síntesis de colágeno, como se recoge en C. H. Kim y col., *J. Endocrinol.* 1999, 162: 371-379. Se ha publicado que los efectos perjudiciales de los glucocorticoides sobre la formación del nódulo óseo pueden aminorarse administrando carbenoxolona que es un inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1 (C. G. Bellows y col., *Bone* 1998, 23: 119-125). Publicaciones adicionales sugieren que la 11 β -HSD1 puede ser responsable de proporcionar niveles elevados de actividad glucocorticoide en los osteoclastos y, por tanto, del aumento de la resorción ósea (M. S. Cooper y col., *Bone* 2000, 27: 375-381). Estos datos sugieren que la inhibición de la 11 β -HSD1 puede tener efectos beneficiosos frente a la osteoporosis a través de uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

Los inhibidores de la 11 β -HSD1 son conocidos, por ejemplo, a partir de los documentos WO 04/10629, WO 03/065983, WO 04/089896, WO 04/089380, WO 04/065351, WO 04/033427 o WO 04/041264. Para una revisión reciente, véanse M. Wamil y J. R. Seckl (*Drug Discovery Today*; Junio 2007, páginas 504-520) y C. D. Boyle, T. J. Kowalski y L. Zhang (*Annual reports in medicinal chemistry*; 2006, 41, 127-140). Sin embargo, no se describen derivados fusionados de pirrolidino-ciclopropano como inhibidores activos de la 11 β -HSD-1.

En el documento US 4.088.652 se describen acilazabiciclohexanos. En el documento DE 27 40 562 se describen azabiciclohexanos ópticamente activos. En el documento BE 893.707 se describen azabiciclohexanos. El documento US 4.435.419 se refiere al tratamiento de la depresión usando azabiciclohexanos. El documento

WO 2005/080382 está dirigido a la preparación de azabicyclohexanos sustituidos. En el documento WO 2006/096810 se describe un proceso para la preparación de azabicyclohexanos sustituidos. En el documento WO 2006/116157 se describen compuestos heterocíclicos que son entre otros útiles para el tratamiento de la diabetes. En el documento WO 2007/016155 se describen azabicyclohexanos sustituidos. El documento 5 WO 2007/022933 se refiere a la preparación de derivados triazol como moduladores del receptor de dopamina D3. El documento WO 2007/022935 está dirigido a la preparación de azabicyclohexanos sustituidos. En el documento WO 2007/022980 se describe el uso de derivados azabicyclohexano en el tratamiento de trastornos somatoformes. En el documento WO 2008/013856 se describe un proceso para a la preparación de azabicyclohexanos sustituidos. El documento WO 2008/055068 se refiere a la preparación de ácidos hidroxámicos tricíclicos como inhibidores de la 10 histona desacetilasa. El documento WO 2008/074716 está dirigido a los compuestos azabicyclicos como inhibidores de la recaptación de serotonina, dopamina y norepinefrina. Sin embargo, la descripción de estas publicaciones no abarca a los derivados fusionados de pirrolidino-ciclopropano de la presente invención ni el uso de los compuestos descritos como inhibidores de la 11-β-HSD-1.

La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa a esta solicitud. 15

Descripción de la invención

La presente invención tiene el objetivo de proporcionar nuevos derivados fusionados de pirrolidino-ciclopropano que actúan como inhibidores de la 11-β-HSD-1.

El objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos derivados fusionados de pirrolidino-ciclopropano que se seleccionan entre el grupo compuesto por: 20

- a) 3-(3-{{1-(4-fluorofenil)ciclopropil}carbonil}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
- b) 3-(2-{{1-(4-fluorofenil)ciclopropil}carbonil}-2-azabicyclo[3.1.0]hex-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
- c) 3-(2-{{1-(4-clorofenil)ciclopropil}carbonil}-2-azabicyclo[3.1.0]hex-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
- d) (2,2-dimetil-1-p-tolil-ciclopropil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hex-2-il]-metanona;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones. 25

Todos los derivados fusionados de pirrolidino-ciclopropano descritos genérica o explícitamente arriba, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de las formulas y los compuestos a) a d), descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención se basa, en general, en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos. 30

Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

35 El término «carbonilo» o «resto carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo -C(O)-.

Los términos «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, a varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente entre el grupo compuesto por 40 flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El más preferido es el flúor cuando los halógenos son sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p. ej., CF₃ y CF₃O).

El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de 45 complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las

composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

5 Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a cualquier cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

10 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

15 Así, por ejemplo, los compuestos de la invención, que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros, pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y la posterior eliminación del radical.

20 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.

25 Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.

30 Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma biológica y realmente activa se libera solo mediante el metabolismo. Cada compuesto que puede convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco.

En la técnica se conocen diversas formas de profármacos y se describen por ejemplo en:

- (i) Wermuth CG y col., capítulo 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996;
- (ii) Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985 y
- 35 (iii) Bundgaard H, Capítulo 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991.

Además se sabe que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso de forma más pronunciada.

40 Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de los compuestos de la invención es un metabolito.

45 Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico, como por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las

5 sales que se forma son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.

10 Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido, como por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, *t*-butilamina, *t*-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletildiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.

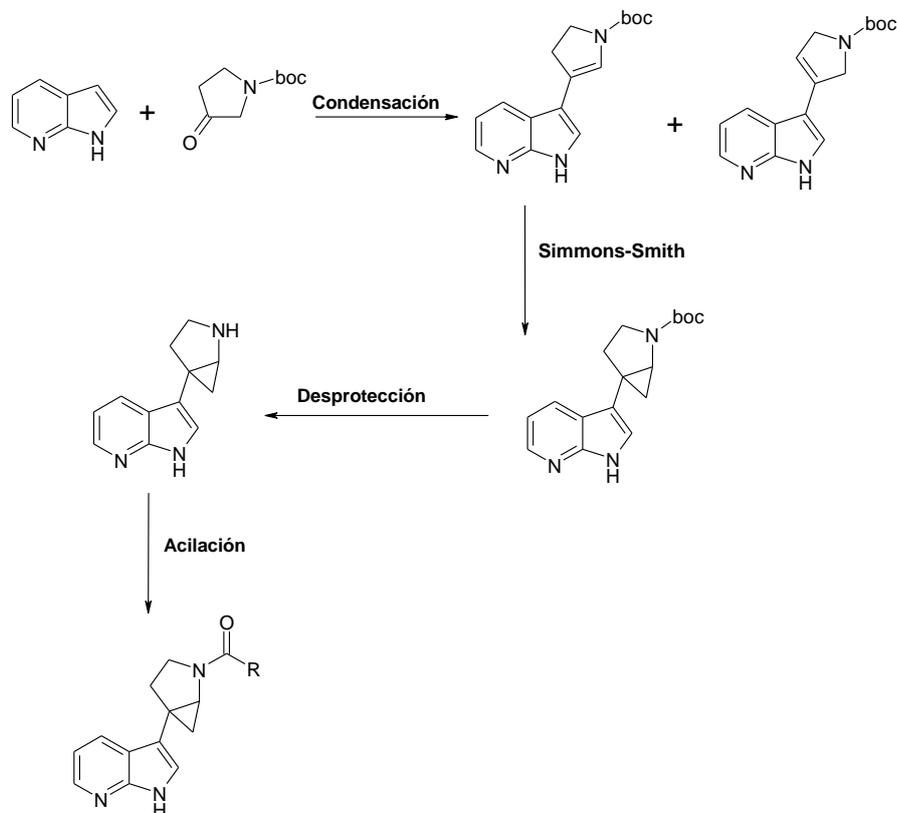
15 Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de moléculas de solvato o de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.

Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

20 Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados de orden y que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán pertenecientes a la invención.

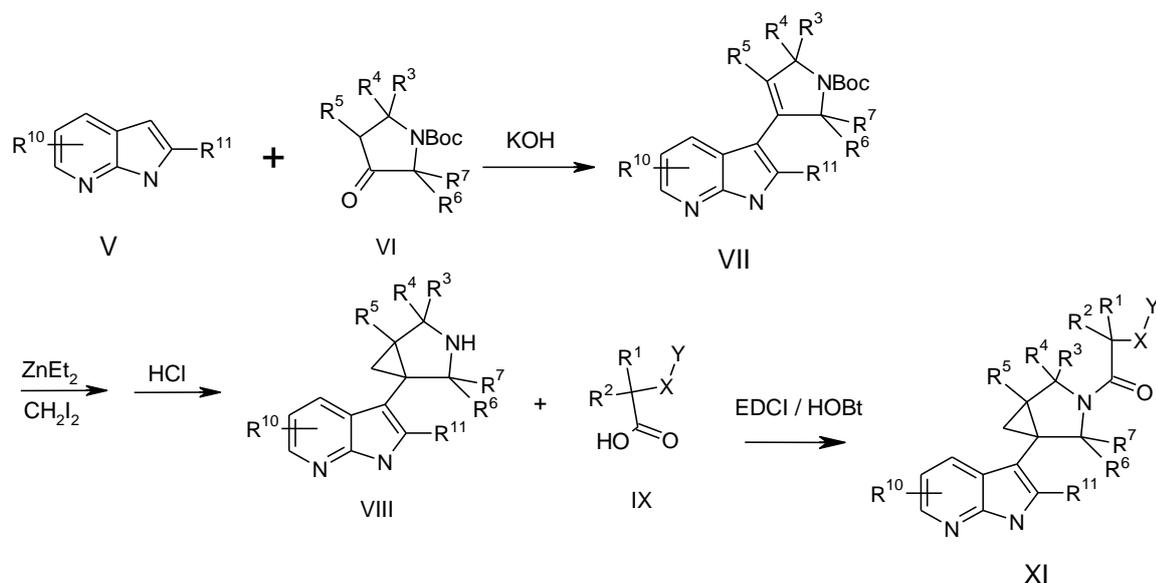
25 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos generales según el siguiente esquema 1. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas y pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

Esquema 1



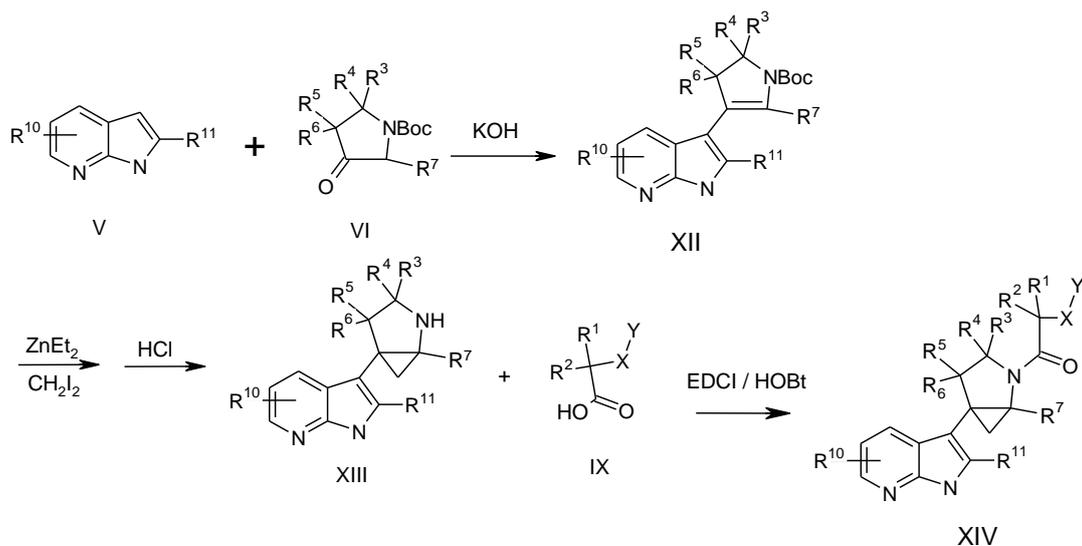
Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante un proceso que comprende las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar un azaindol de fórmula V, donde R^{10} y R^{11} son ambos H, en un medio básico con una cetona de fórmula VI, donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 son todos H, para obtener una olefina de fórmula VII, donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ son como se define en este documento,
- b) someter a ciclopropanación a la olefina de fórmula VII de la etapa a) donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ son como se define en este documento, seguido por la desprotección del grupo Boc para obtener un ciclopropanopirrolidino-azaindol de fórmula VIII, donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ son como se define en este documento,
- 10 c) hacer reaccionar el ciclopropanopirrolidino-azaindol de fórmula VIII de la etapa b), donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ son como se define en este documento, con un ácido carboxílico activado de fórmula IX, donde R^1 y R^2 , forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un anillo ciclopropilo que puede estar opcionalmente sustituido con dos sustituyentes metilo, X está ausente e Y es fenilo que está monosustituido con metilo, F o Cl, para obtener un compuesto de fórmula XI, donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, X$ e Y son como se define en este documento.
- 15



Los compuestos de la invención también pueden prepararse mediante un proceso que comprende las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar un azaindol de fórmula V, donde R^{10} y R^{11} son como se define ese documento, en un medio básico con una cetona de fórmula VI, donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 son como se define en este documento, para obtener una olefina de fórmula XII, donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ son como se define en este documento,
- b) someter a ciclopropanación a partir de la olefina de fórmula XII de la etapa a) donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ son como se define en este documento, seguido por la desprotección del grupo Boc para obtener un ciclopropanopirrolidino-azaindol de fórmula XIII, donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ son como se define en este documento,
- 10 c) hacer reaccionar el ciclopropanopirrolidino-azaindol de fórmula XIII de la etapa b), donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ son como se define en este documento, con un ácido carboxílico activado de fórmula IX, donde R^1, R^2, X e Y son como se define en este documento, para obtener un compuesto de fórmula XIV, donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, X$ e Y son como se define en este documento.



- 15 Los procesos descritos en este documento pueden además comprender las etapas de:

d) aislar un compuesto resultado de la etapa c) y/o tratar este con un ácido o una base para obtener su correspondiente sal.

Todos los productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano o éter de petróleo, respectivamente.

- 5 Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, consulte también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la invención aislando y/o tratando el compuesto de la invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

- 10 Los compuestos de la invención, y también las materias primas para su preparación, se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, pero no aislándolas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

- 20 Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *tert*-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o mezclas con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares idóneos los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

- 35 Los tiempos de reacción están generalmente dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, realizando un seguimiento de la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

- 40 Una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la invención.

5 Por otro lado, los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, ciclohexil y dicitlohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

10 Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la invención tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

15 Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido opcionalmente de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, aunque no exclusivamente, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Sorprendentemente, los compuestos de la invención se caracterizan por una inhibición potente y/o selectiva de la enzima 11- β -HSD-1.

25 Debido a su sorprendente inhibición enzimática potente y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos farmacológicos adversos. Adicionalmente, la alta selectividad de inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados por sí misma independientemente de la dosis aplicada.

Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la enzima 11- β -HSD-1. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la actividad reductasa de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa -1, que es responsable de la conversión de la cortisona en cortisol.

35 Los compuestos de la invención que son inhibidores de la 11- β -HSD-1 generalmente tienen una constante de inhibición IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM y, preferiblemente, de menos de aproximadamente 100 nM. Generalmente, el cociente de IC₅₀ para 11- β -HSD-2 y 11- β -HSD-1 de un compuesto de la invención es de al menos dos o más y, preferiblemente, de al menos diez o más. Se prefieren más aún los compuestos con un cociente de IC₅₀ para 11- β -HSD-2 y 11- β -HSD-1 de aproximadamente 20 o mayor. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran idealmente una constante de inhibición IC₅₀ frente a 11- β -HSD-2 mayor de aproximadamente 40 1000 nM y, preferiblemente, mayor de 5000 nM.

Los compuestos de la invención pueden usarse como inhibidores de la 11- β -HSD-1 para el tratamiento, control, mejora, prevención, retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollo de las afecciones fisiológicas o fisiopatológicas que se describen en este documento, mediadas y/o propagadas por un exceso o cantidades no controladas de cortisol y/u otros corticoesteroides en un paciente mamífero, especialmente un humano, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la enzima 11- β -HSD-1 limita la conversión de cortisona, que normalmente es inerte, en cortisol, lo que puede causar o contribuir a los síntomas de las afecciones fisiológicas y fisiopatológicas descritas en este documento, si se presenta en cantidades excesivas.

50 Los términos «inhibición y/o retraso» pretenden hacer referencia a la finalidad de la presente invención de la siguiente forma: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la técnica medir y determinar dicha inhibición y/o retraso mediante los métodos

normales de medición y determinación. Por tanto, una inhibición y/o retraso parciales, por ejemplo, puede medirse y determinarse en relación con una inhibición y/o retraso completos.

Sorprendentemente, el objetivo de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

5 Sorprendentemente, el objetivo de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas que puedan estar causadas, mediadas y/o propagarse por niveles elevados de cortisol. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

10 Sorprendentemente, el objetivo de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas entre el grupo compuesto por síndrome metabólico, diabetes, especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o niveles elevados de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos sobre la función neuronal mediados por glucocorticoides, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunológicos como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

En otro aspecto de la invención se describe un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, administrándose este medicamento al paciente en una cantidad que es eficaz para tratar dicha afección.

En otro aspecto de la invención se describe un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención para su uso en el retraso de la aparición de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, administrándose este medicamento al paciente en una cantidad que es eficaz para retrasar la aparición de dicha enfermedad.

En otro aspecto de la invención se describe un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención para su uso en la reducción del riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, administrándose este medicamento al paciente en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha enfermedad.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con una o más sustancias activas (principios, fármacos) adicionales en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o las otras sustancias son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la

invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

Entre los ejemplos de otras sustancias activas que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención, y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, aunque no exclusivamente, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV); agentes sensibilizadores a la insulina, incluyendo agonistas PPAR γ como las glitazonas (p. ej., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos PPAR, incluyendo agonistas dobles PPAR α/γ , como KRP-297, y agonistas PPAR α como gemfibrozilo, colfibrato, fenofibrato y bezafibrato, y biguanidas, como metformina y fenformina; insulina o miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina como tolbutamida, glipizida, meglitinida y materiales relacionados; inhibidores de la α -glucosidasa, como acarbosa; antagonistas del receptor de glucagón como los descritos en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1, como los descritos en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887; GIP, miméticos de GIP como los descritos en el documento WO 00/58360, y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP como los descritos en el documento WO 01/23420; agentes reductores de los niveles de colesterol, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina y otras estatinas), secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado), alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una de sus sales, inhibidores de la absorción de colesterol, como ezetimiba y beta-sitosterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, como por ejemplo, avasimiba, y antioxidantes, como probucol; agonistas de PPAR δ , como los descritos en el documento WO 97/28149; compuestos antiobesidad como fenfluramina, dextenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, agonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, agonistas inversos y antagonistas del receptor CB 1, agonistas de receptores adrenérgicos, agonistas de receptores de la melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes utilizados en afecciones inflamatorias distintos a los glucocorticoides, como el ácido acetilsalicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTB-1B); antihipertensores, que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilixetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telnisartán y valsartán; e inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). Las combinaciones anteriores incluyen un compuesto de fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más compuestos activos adicionales. Ejemplos no limitantes son combinaciones de compuestos de fórmula estructural I con dos o más principios activos seleccionados entre biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV y compuestos antiobesidad.

Entre los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con los compuestos de la invención se incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, antagonistas o agonistas inversos del receptor de cannabinoides CB1, agonistas del receptor de melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina 4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH). Para una revisión de los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I, véase S. Chaki y col., «Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity», Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) y D. Spanswick y K. Lee, «Emerging antiobesity drugs», Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003).

Entre los antagonistas del neuropéptido Y5 que pueden combinarse con los compuestos de la invención se incluyen los descritos en los documentos US 6.335.345 y WO 01/14376 y los compuestos específicos identificados como GW59884A, GW569180A, LY366377 y COP-71683A.

Entre los antagonistas del receptor de cannabinoides CB1 que se pueden combinar con los compuestos de fórmula se incluyen los descritos en los documentos WO 03/007887; US 5.624.941, como rimonabant; WO 02/076949, como SLV-319; US 6.028.084; WO 98/41519; WO 00/10968; WO 99/02499; US 5.532.237; y US 5.292.736.

Entre los agonistas del receptor de melanocortina que pueden combinarse con los compuestos de la invención se incluyen los descritos en los documentos WO 03/009847, WO 02/068388, WO 99/64002, WO 00/74679, WO

01/70708 y WO 01/70337, así como los descritos en J. D. Speake y col., «Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists», *Expert Opin. Ther. Patents*, 12: 1631-1638 (2002).

5 En otro aspecto de la invención, se describe un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional para su uso en el tratamiento de una
10 afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglicemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y enfermedades donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que
15 necesita de dicho tratamiento donde dicho medicamento se administra al paciente en una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención y al menos un compuesto farmacológicamente activo adicional donde al menos el compuesto farmacológicamente activo adicional se selecciona entre el grupo compuesto por inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV); agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores del nivel de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, sequestradores, alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sales de los mismos, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la
20 acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) y antihipertensores que incluyen a aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán;
25 administrándose dichos compuestos al paciente en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad. Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV que pueden combinarse con los compuestos de fórmula estructural I se incluyen los descritos en los documentos WO 03/004498, WO 03/004496, EP 1 258 476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/00025, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180 y
30 WO 03/000181. Entre los compuestos inhibidores de DP-IV específicos se incluyen tiazolidina isoleucina; NVP-DPP728, P32/98 y LAF 237.

En otro aspecto de la invención, se describe un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional para su uso en el tratamiento de una
35 afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, donde dicho medicamento se administra al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional donde al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe este medicamento para tratar una afección
40 seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más especialmente, en otro aspecto de la invención se describe este medicamento para tratar una afección
45 seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

En otro aspecto de la invención, se describe un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional para su uso en la reducción del riesgo de
50 desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de estas afecciones donde dicho medicamento se administra a un paciente mamífero que necesita de este tratamiento en una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional donde esta al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional es un
55 inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

5 En otro aspecto de la invención, se describe un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional para su uso en el retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento donde dicho medicamento se administra a dicho paciente en una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención y al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional donde esta al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional es un inhibidor de la HMG-CoA.

Más especialmente, se describe este medicamento para el retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

10 Incluso más especialmente, se describe este medicamento para retrasar el inicio o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

15 Incluso más especialmente, se describe este medicamento para retrasar la aparición del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, donde la estatina es simvastatina.

20 En otro aspecto de la invención se describe este fármaco que comprende al menos un compuesto según la invención y al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional para su uso en el retraso de la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y el medicamento además comprende un inhibidor de la absorción de colesterol.

Más especialmente, en otro aspecto de la invención se describe este medicamento para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.

25 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa (fármaco, principio) adicional.

En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, donde el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

35 En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

En una realización preferida la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención.

40 En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por inhibidores de la DP-IV, agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados a partir del grupo compuesto por agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores de los niveles de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos; inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del

45

transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo los glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) y antihipertensores que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán; inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.

En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa distinta a los compuestos de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que consiga la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración por vía oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, aunque no exclusivamente, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, esparadrapos, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) con granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar dichas cápsulas.

semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecer por calor y extraer los supositorios de los moldes.

aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparados farmacéuticos comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la materia que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención. Entre las etapas idóneas de procesamiento se incluyen, aunque no exclusivamente, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos

adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

5 Especialmente idóneos para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; idóneos para el uso rectal son los supositorios; idóneos para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; e idóneos para el uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

15 Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileno, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

20 Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para obtener recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirva como resistencia a la desintegración en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol de acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

40 Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; para administración parenteral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

50 Los preparados indicados pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

Entre otros preparados farmacéuticos que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. 55 En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Entre las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral se incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión idóneos para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Para su administración mediante un spray para inhalación, es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables, como por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

Entre los preparados farmacéuticos posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos por una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases idóneas para supositorios son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención y las sustancias activas adicionales generalmente se administran de manera análoga a los preparados comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, de la gravedad de los síntomas y de la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto determinado por diversos medios. Un medio preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, burdégano, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y presentación que se va a administrar, combinación farmacéutica y gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que recomienda o es responsable del tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, por lo general entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «proceso habitual» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

Lista de abreviaturas y acrónimos:

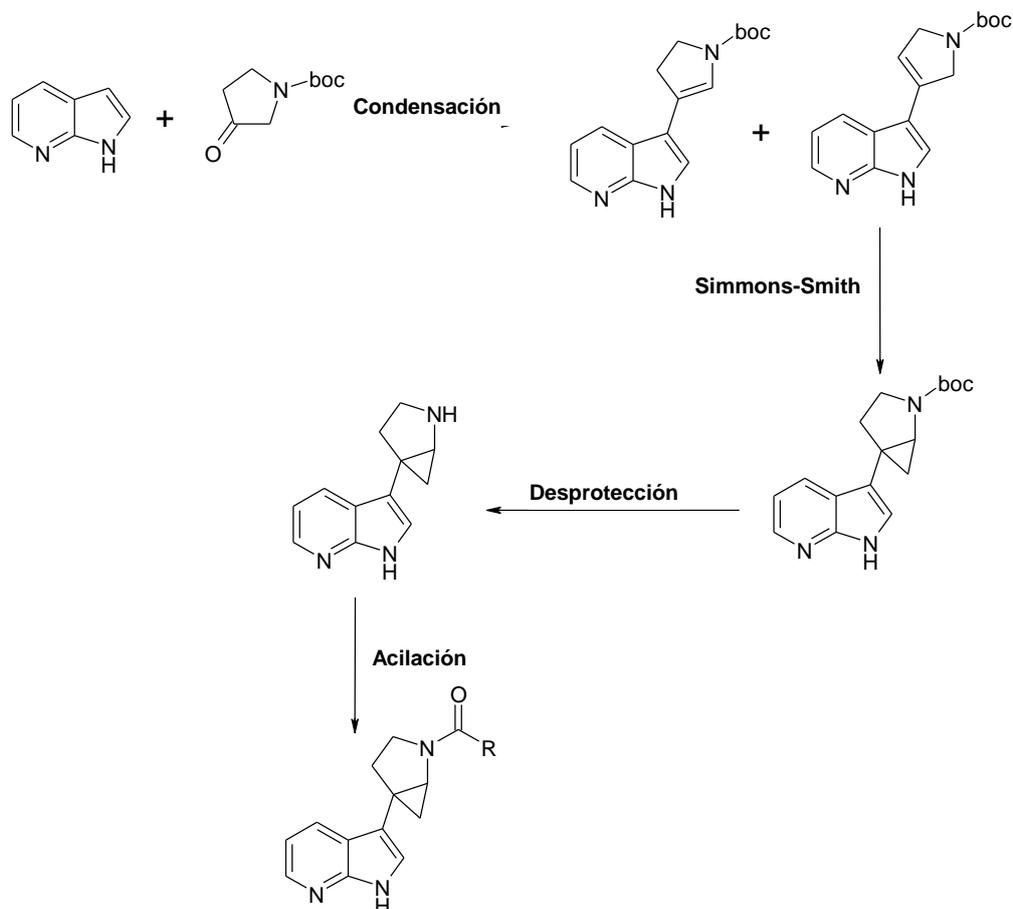
AcOH: ácido acético; anh: anhídrido, atm: atmósfera(s), BOC: *tert*-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol, conc.: concentrado, d: día(s), desc.: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida, DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(IH)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforilazida; EDCl: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%), Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol, éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometanosulfonilo.

La invención se explica con más detalle mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos del siguiente esquema 1 y los ejemplos prácticos que aparecen a continuación. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

Esquema 1**Compuesto 1: 3-(3-[[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**Etapa 1: Condensación5 *3-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de 7-azaindol (2,6 g; 22,0 mmol) en MeOH (120 ml) y agua (60 ml) se añadió KOH (12,35 g) y la mezcla se calentó a 75°C. Se añadió gota a gota N-Boc-piperidin-3-ona (20,4 g, 110 mmol) en metanol y tras finalizar la adición se agitó la mezcla a 75°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH) para obtener 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g) y 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g).

10

*3-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo*m/z = 286 [M+H]⁺

15 RMN ¹H (300 MHz, d6-DMSO): 11,85 (s, 1H), 8,3 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,5-1,3 (m, 9H).

*4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo*m/z = 286 [M+H]⁺

Etapa 2: Ciclopropanación*1-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de terc-butilo*

5 A una solución de 3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 2,5 mmol) en DCM (20 ml), se le añadieron gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno dietilcinc (6,13 ml de una solución 1M en hexano, 6,1 mmol) y diyodometano (0,79 ml, 9,8 mmol). La mezcla se atemperó a TA y se agitó a TA durante toda la noche. A continuación, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se trituroó en diisopropileter, el precipitado resultante se filtró y, a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (100 mg).

$m/z = 300 [M+H]^+$

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 11,4 (s, 1H), 8,4 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 9H), 1,3-1,1 (m, 2H).

Etapa 3: Desprotección15 *Clorhidrato de 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina*

A 1-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,3 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió 1 ml de una solución 4M de HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h y se concentró a sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido de color beige (60 mg) que se usó inmediatamente en la etapa siguiente.

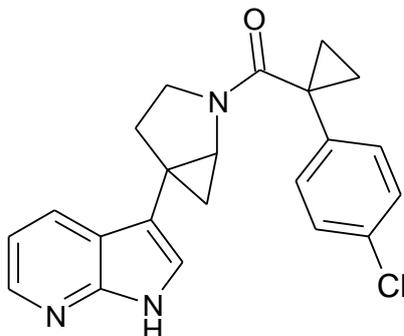
20 Etapa 4: Acilación*3-(3-[[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina*

25 Se disolvió clorhidrato de 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (60 mg, 0,3 mmol) en DCM (3 ml) con algunas gotas de DMF y se enfrió a 0°C. A continuación se añadieron HOBt (38 mg, 0,33 mmol) y EDCI (54 mg, 0,33 mmol) seguido de trietilamina (106 µl) y ácido 1-(4-fluorofenil)ciclopropanecarboxílico (46 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 97:3) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (44 mg).

$m/z = 362 [M+H]^+$

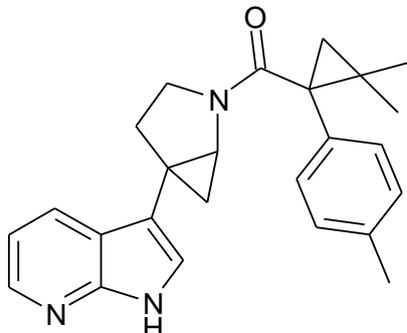
30 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 9,8 (s, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,3-6,9 (m, 6H), 4,2 (dd, 1H), 3,8 (dd, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,5-1,1 (m, 6H).

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe para el compuesto 1:

Compuesto 2: 3-(2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-5-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

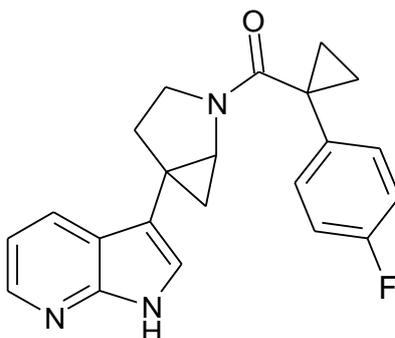
$m/z = 378 [M+H]^+$

Compuesto 3: (2,2-dimetil-1-p-tolil-ciclopropil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-metanona



5 $m/z = 386 [M+H]^+$

Compuesto 4: 3-(2-[[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



$m/z = 362 [M+H]^+$

Ejemplo 2: Inhibición del ensayo de la enzima 11-β-HSD-1

10 La enzima 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11-β-HSD-1) humana recombinante se expresó en *E. coli*. Las fracciones microsomales de rata y ratón se obtuvieron de TEBU.

15 El ensayo de la enzima 11-β-HSD-1 se realizó en placas de microvaloración de 96 pocillos en un volumen total de 100 μl que contenían tampón Hepes 30 mM, pH 7,4 con EDTA 1 mM, sustrato mezcla de cortisona / NADPH (200 nM / 200 μM), G-6-P (1 mM) e inhibidores en diluciones seriadas. Las reacciones se iniciaron con la adición de 10 μl de 11-β-HSD-1 (3 μg) de *E. coli*, en forma de fracciones microsomales de hígado de rata o de ratón (2,5 μg). Después de mezclar, las placas se agitaron durante 150 minutos a 37°C. Las reacciones se terminaron con 10 μl de una solución de parada de ácido 18-beta-glicirretínico. Las determinaciones de los niveles de cortisol en los preparados de 11-β-HSD-1 se siguieron mediante tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF, por sus siglas en inglés) (ensayo de cortisol HTRF de Cis bio internacional).

20 La actividad se expresa en % del control o concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática (IC₅₀) (tabla 1).

Tabla 1

Compuesto	Inhibición de 11-β-HSD-1 humana IC₅₀ (μM)	Inhibición de 11-β-HSD-1 de ratón IC₅₀ (μM)	Inhibición de 11-β-HSD-1 de rata IC₅₀ (μM)
1	0,026	0,67	0,93
2	0,022	1,54	1,29
4	0,046	0,78	0,49

REIVINDICACIONES

1. Derivado fusionado de pirrolidino-ciclopropano seleccionado entre el grupo compuesto por:

- a) 3-(3-([1-(4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- b) 3-(2-([1-(4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- 5 c) 3-(2-([1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- d) (2,2-dimetil-1-p-tolil-ciclopropil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-metanona;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

10 2. Medicamento que comprende al menos un derivado fusionado de pirrolidino-ciclopropano según la reivindicación 1.

3. Medicamento que comprende al menos un derivado fusionado de pirrolidino-ciclopropano según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas, que están causadas, mediadas y/o prolongadas por niveles elevados de cortisol.

15 4. Medicamento que comprende al menos un derivado fusionado de pirrolidino-ciclopropano según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas entre el grupo compuesto por síndrome metabólico, diabetes, especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o niveles elevados de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados sobre la función neuronal por glucocorticoides, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunológicos como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía.

25 5. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que dicho medicamento contiene al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

6. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

7. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado fusionado de pirrolidino-ciclopropano según la reivindicación 1.

30 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, que además comprende al menos un compuesto adicional seleccionado entre el grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta al derivado fusionado de pirrolidino-ciclopropano según la reivindicación 1.

35 9. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado fusionado de pirrolidino-ciclopropano según la reivindicación 1 y/o al menos una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta al derivado fusionado de pirrolidino-ciclopropano según la reivindicación 1.