

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 374**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2013 PCT/US2013/065227**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO2014062794**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2013 E 13783206 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2909216**

54 Título: **Composiciones y métodos para mejorar la absorción de glucosa**

30 Prioridad:

17.10.2012 US 201261714899 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

73 Titular/es:

**BOARD OF SUPERVISORS OF LOUISIANA
STATE UNIVERSITY AND AGRICULTURAL AND
MECHANICAL COLLEGE (100.0%)
Pennington Biom. Res. Center 6400 Perkins
Road, B1035 Pennington
Baton Rouge, Louisiana 70808-4124, US**

72 Inventor/es:

**DHURANDHAR, NIKHIL V. y
DAS, BHASKAR C.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 618 374 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

Composiciones y métodos para mejorar la absorción de glucosa

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente de EEUU No. 61/714,899 archivada el 17 de octubre de 2012.

Antecedentes de la invención

A medida que la epidemia de obesidad continúa sin cesar, infectoobesidad, obesidad de origen infeccioso, ha estado recibiendo una creciente atención en los últimos años (Rossner S., *Lakartidningen*. 102(24-25):1896-8 (2005); Astrup A., et al., *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 22(4):375-6 (1998); Powledge TM., *Lancet Infect Dis.*, 4(10):599 (2004)). Aunque muchos factores contribuyen a la etiología de obesidad, se puede causar un subconjunto de obesidad por infecciones. En las dos décadas pasadas, se han reportado 10 patógenos que promueven la obesidad (Dhurandhar NV, et al., *Genetics and Hormones*, 20(3): 33-39 (2004)). El primer virus humano, el adenovirus tipo 36 (Ad-36), se reportó que causa obesidad en animales infectados de manera experimental (Dhurandhar NV, et al., *Int J Obesity*, 24: 989-996 (2000); Dhurandhar NV, et al., *Int J Obesity*, 25:990-996 (2001); Dhurandhar NV, et al., *J Nutrition*, 132:3155-3160 (2002)) y mostró asociación con la obesidad humana (Atkinson RL, et al., *International Journal of Obesity*, 29:281-286 (2005)). Los experimentos in-vitro han mostrado que la infección de Ad-36 de los preadipocitos de rata (3T3-L1) y preadipocitos de humanos promueven su proliferación y diferenciación (Vangipuram SD, et al., *Obesity Research*, 12:770-777 (2004)).

El Ad-36 estimula preadipocitos (células de pre-grasa) para diferenciarse en adipocitos (células grasas), y aumentar el número de células grasas y su contenido de lípidos (Id.). El Ad-36 puede inducir diferenciación de preadipocitos incluso en la ausencia de inductores de diferenciación convencionales tales como el cóctel de metil isobutil xantina, dexametasona e insulina (MDI). Se observa un efecto similar del virus en las células madre derivadas de los adiposos humanos (Id.). Las ratas infectadas con Ad-36 mostraron mayor adiposidad pero paradójicamente menor resistencia a la insulina 7 meses después de la infección (Pasarica M, et al., *Obesity Research*, 12 (supplement):A122 (2004)). Adicionalmente, las células grasas de ratas infectadas cuando se infectaron con Ad-36 mostraron mayor consumo de glucosa, que indica mayor sensibilidad a la insulina (Dhurandhar NV, et al., *Obesity Research*, 11:A38 (2003)).

Los factores requeridos para aumentar la sensibilidad a la insulina incluyen mayor número de preadipocitos y diferenciación, y activación de AMPc y enzimas de vía de señalización de insulina (por ejemplo, fosfotidil inositol-3 quinasa (PI3K o PI3 quinasa)). La diferenciación del preadipocito a su vez se modula por activación de vías de señalización de PI3 quinasa y AMPc (Hansen JB, et al., *J Biol Chem*. 276(5):3175-82 (2001); Reusch JE, et al., *Mol Cell Biol*. 20(3):1008-20 (2000); Chiou GY, et al., *J Cell Biochem*. 94(3):627-34 (2005); Cornelius P, et al., *J Cell Physiol*. 146(2):298-308 (1991); Burgering BM, et al., *Nature* 376(6541):599-602 (1995); Magun R, et al., *Endocrinology* 137(8):3590-3 (1996)). El Ad-36 ha mostrado que aumenta la replicación de preadipocitos, el número de adipocitos diferenciados, y vía de PI3 quinasa (Pasarica M, et al., *FASEB J* 19(4):A70 (2005)).

El hígado tiene un papel predominante en el metabolismo de grasas y normalmente acumula lípidos (grasa), pero únicamente a "niveles normales". La acumulación de lípidos excesiva en hepatocitos resulta en esteatosis hepática, que es metabólicamente dañina y puede resultar de una variedad de disfunciones de hígado, tal como disminución de la beta-oxidación o disminución de la secreción de lipoproteínas. Otra de las muchas funciones del hígado es liberar la glucosa en circulación. En individuos sanos, las células de hígado liberan glucosa regularmente para regular los niveles de glucosa en la sangre. En contraste, en individuos con diabetes, las células del hígado liberan glucosa incontrolablemente, que aumentan los niveles de glucosa en la sangre. Por lo tanto, reducir la liberación de glucosa de las células del hígado (hepatocitos) puede ser muy efectivo en el control de diabetes.

La acumulación de lípidos excesiva en el hígado puede contribuir a la resistencia de insulina, una condición en la que la insulina ha disminuido la efectividad disminuyendo el azúcar en la sangre, y por lo tanto un control glucémico pobre. La adiponectina, una proteína secretada por tejido graso (tejido adiposo) mejora la sensibilidad a la insulina en muchas formas. La adiponectina actúa a través de receptores de AdipoR1 y AdipoR2 de adiponectina en el hígado para activar vías de AMPK y PPAR α (Heiker, J.T. et al. *Biol. Chem*. 391:1005-1018 (2010)), para disminuir la resistencia a la insulina sistémica y hepática, y para atenuar la inflamación y fibrosis del hígado (Heiker *et al.*). Es un determinante fuerte del contenido de lípidos hepáticos, como se indica por modelos de ratones de adiponectina "knock-out" o sobreexpresión (Nawrocki, A.R. et al. *J. Biol. Chem*. 281:2654-2660 (2006); Kim, J Y et al. *J. Clin. Invest*. 117:2621-2637 (2007)). Se cree que la adiponectina disminuye la esteatosis hepática por la regulación positiva de la oxidación de los lípidos hepáticos mediada por AMPK (Xu, A. et al. *J. Clin. Invest*. 112:91-100 (2003)).

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) afecta hasta 20% de los adultos en los EEUU, e incluye la acumulación excesiva de grasa en el hígado (esteatosis hepática). Es usualmente asociada con la obesidad y resistencia a la insulina (Fabbrini, E. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106:15430-15435 (2009); Deivanayagam, S. et al. Am. J. Clin. Nutr. 88:257-262 (2008)). La prevalencia de NAFLD es aproximadamente 70-80% en adultos con diabetes tipo 2 u obesidad (Targher, G. et al. Diabetes Care 30:1212-1218 (2007); Bellentani, S. et al. Dig. Dis.; 28:155-161 (2010); Parekh, S. et al. Gastroenterology 132:2191-2207 (2007)), 3-10%, en todos los niños, y hasta 40-70% en niños obesos (Bellentani et al). La NAFLD se asocia con una mayor mortalidad general y relacionada con el hígado (Adams, L.A. et al. Gastroenterology; 129:113-121 (2005); Ekstedt, M. et al. Hepatology 44:865-873 (2006)). Adicionalmente a la esteatosis, inflamación y fibrosis puede desarrollar y NAFLD puede avanzar a esteato-hepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular. Mientras la esteatosis es potencialmente reversible, una vez avanza a NASH, no existen tratamientos establecidos, y los pocos medicamentos disponibles muestran un éxito limitado (Gupta A.K. et al. J Diabetes Complications 2009; Sanyal A.J. et al. N Engl J Med (2010) 362:1675-1685). Por lo tanto, la prevención oportuna y/o tratamiento de esteatosis hepática es crítica. Sin embargo, incluso para NAFLD, el tratamiento médico tiene un éxito marginal (Duvnjak M., et al. J Physiol Pharmacol (2009) 60 Suppl 7:57-66), y son el pilar del tratamiento de reducción del consumo de grasa en la dieta y obesidad (Mishra P. et al. Curr Drug Discov Technol (2007) 4:133-140). A pesar de los beneficios obvios de salud, el cumplimiento con los cambios de estilo de vida para lograr mejoras sostenidas en dieta u obesidad ha demostrado ser un reto para la población general.

Mientras el exceso de adiposidad o una dieta alta en grasa (HF) son factores de riesgo para NAFLD, el Adenovirus 36 (Ad36) atenúa la esteatosis hepática en ratones a pesar de una continua dieta HF y sin una reducción en la adiposidad visceral o subcutánea. El Ad36 parece alterar cualitativamente la calidad metabólica del tejido adiposo para atenuar la esteatosis hepática inducida por la dieta HF. Éste cambio en la calidad metabólica del tejido adiposo por Ad36 incluye mayor consumo y reducción de liberación de ácidos grasos y mayor secreción de adiponectina (Rogers, P.M. et al. Diabetes (2008) 57:2321-2331; Pasarica M. et al. Stem Cells 2008 26:969-978). La clase de fármacos de tiazolidinediona (TZDs) también puede mejorar la calidad metabólica del tejido adiposo, regular la adiponectina y mejorar la esteatosis hepática (Nawrocki, A.R. et al. J Biol Chem (2006) 281:2654-2660; Lutchman G. et al. Clin Gastroenterol Hepatol (2006) 4:1048-1052; Shen, Z. et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (2010) 298:G364-374). Sin embargo, se han reportado efectos secundarios serios de TZDs (Habib, Z.A. et al. J Clin Endocrinol Metab (2010) 95:592-600; Ramos-Nino, M.E. et al. BMC Med (2007); 5:17; Lipscombe, L.L. et al. JAMA (2007) 298; 2634-2643).

El Ad36 no causa morbilidad o mortalidad no deseada en animales. Adicionalmente, Ad36 parece tener distintas ventajas sobre la acción de las TZDs, particularmente en la presencia de una dieta HF. A diferencia de la TZDs, el Ad36 no aumenta la adiposidad en ratones alimentados con HF (Fernandes-Santos, C. et al. Pancreas (2009) 38:e80-86; Fernandes-Santos, C. et al. Nutrition (2009) 25:818-827). En la presencia de una dieta de HF, TZDs puede mejorar el control glicémico, pero simultáneamente promueve el almacenamiento de lípidos en diferentes órganos, que incluyen el hígado (Fernandes-Santos, C. et al. Pancreas (2009) 38:e80-86; Todd, M.K et al. Am J Physiol Endocrinol Metab (2007) 292:E485-493; Kuda, O et al. J Physiol Pharmacol (2009) 60:135-140). Este y otros efectos secundarios limitan la utilidad clínica de TZDs.

Aprovechar ciertas propiedades de los virus para propósitos beneficiosos, se ha usado creativamente por varios años, que incluye el uso de propiedades bactericidas de un virus bacteriófago (Hanlon, G.W. Int J Antimicrob Agents (2007) 30:118-128), la capacidad oncolítica de un adenovirus mutante (Bischoff, J.R. et al. Science (1996) 274:373-376), o el uso del virus simplex de Herpes y varios otros virus para el tratamiento de cánceres (Crompton, A.M et al. Curr Cancer Drug Targets (2007) 7:133-139), solo, o con diferentes virus sinérgicos Pan, Q. et al. Mol Cell Biochem (2007, 304 (1-2):315-323); Libertini, S. et al. Endocrinology 2007, 148(11):5186-5194).

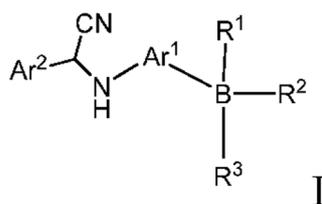
DAS B C ET AL: "Design and synthesis of alpha-aminonitrile-functionalized novel retinoids", TETRAHEDRON LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 50, no. 40, octubre 7 2009 (2009-10-07), páginas 5670-5672 divulga el compuesto 4 y su uso como un modulador de la vía de señalización del ácido retinoico.

El documento WO 2012/112670 A1 divulga inhibidores lipogénicos y usos de los mismos.

Por lo tanto, existe una necesidad de agentes que mejoren la absorción de glucosa y preferiblemente no aumenten la adiposidad.

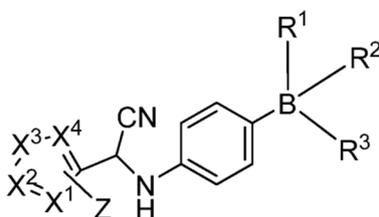
Resumen de la invención

En algunos aspectos, las realizaciones divulgadas aquí se relacionan con compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estructuras de la Fórmula I general, sales aceptables farmacéuticamente de la misma, y/o solvatos de la misma:



en la que Ar¹ es seleccionada del grupo que consiste en arilo de 6 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente, Ar² es seleccionado del grupo que consiste en arilo de 5 miembros y heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido; R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, y halo, y R³ es seleccionado del grupo que consiste en nulo, hidroxilo, alcoxi, y halo, o R¹ y R² tomados junto con el átomo de boro forman un éster de boronato cíclico y R³ es nulo. Cuando están presentes cuatro enlaces al boro (es decir, R³ no es nulo), el boro lleva una carga negativa formal y la estructura comprende además un contra catión, tal como potasio, sodio, mercurio, o litio.

En algunos aspectos, las realizaciones divulgadas aquí se relacionan con compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estructuras de la Fórmula II general, sales aceptables farmacéuticamente de la misma, y/o solvatos de la misma:



en la que R¹, R², y R³ son como se definió en la Fórmula I; los átomos del anillo en X¹, X², X³, y X⁴ son independientemente seleccionado del grupo que consiste en O, C, y N, con la salvedad que no más de dos de X¹, X², X³, y X⁴ son O o N; y Z es seleccionado del grupo que consiste en nulo, alquilo, arilo, heteroarilo, y halógeno, cualquiera de los cuales puede ser sustituido opcionalmente. Sera apreciado por aquellos expertos en la técnica que cualquier átomo de carbono en X¹, X², X³, y X⁴ que no está unido al grupo Z estará unido al hidrógeno.

En ciertos compuestos preferidos de la Fórmula II, R¹, R², y R³ son cada uno un halógeno, o R¹ y R² tomados juntos con el átomo de boro forman un éster de boronato cíclico y R³ es nulo. En estos compuestos preferidos, el anillo de cinco miembros que comprende X¹, X², X³, y X⁴ puede ser un isoxazolilo o furanilo, y Z es nulo, alquilo inferior o fenilo, en el que el alquilo inferior y fenilo puede estar sustituido con uno o más halógenos, hidroxilo o combinaciones de los mismos.

En algunos aspectos, las realizaciones divulgadas aquí se relacionan con compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, resistencia a la insulina, prediabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad de Alzheimer, esteatosis hepática, NAFLD, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), disfunción hepática (por ejemplo, disfunción hepática caracterizada por hígado graso y/o resistencia a la insulina) y combinaciones de las mismas, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula I, sales aceptables farmacéuticamente de la misma, y/o solvatos de la misma, opcionalmente con un vehículo aceptable farmacéuticamente.

En algunos aspectos, las realizaciones divulgadas aquí se relacionan con compuestos para uso en tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en hiperglicemia, resistencia a la insulina, prediabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad de Alzheimer, esteatosis hepática, NAFLD, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), disfunción hepática (por ejemplo, disfunción hepática caracterizada por hígado graso y/o resistencia a la insulina) y combinaciones de las mismas, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula II, sales aceptables farmacéuticamente de la misma, y/o solvatos de la misma, opcionalmente con un vehículo aceptable farmacéuticamente.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra los compuestos 1-5 a manera de ejemplo, todos aumentaron la absorción basal de glucosa en células 3T3-L1.

La Figura 2 es una gráfica que muestra los compuestos 1-5 a manera de ejemplo, aumentaron la absorción de glucosa simulada basal e insulínica estimulada.

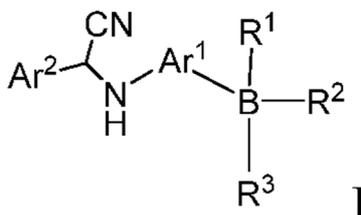
Descripción detallada de la invención

La presente divulgación está dirigida, en parte, a compuestos que mejoran la absorción de glucosa, y preferiblemente no aumentan sustancialmente la adiposidad (por ejemplo, menos de 5% de incremento en la adiposidad), las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y compuestos para uso en tratamiento de enfermedades divulgadas aquí mediante la administración de compuestos o composiciones farmacéuticas.

El Ad36 mejora el control glicémico y se ha mostrado que reduce la grasa del hígado en animales. A pesar de sus beneficios, es impráctico usar la infección de Ad36 para mejorar la diabetes en humanos. Se ha indicado que la proteína E4orf1 del adenovirus Ad36 es necesaria y suficiente para absorción de glucosa celular aumentada inducida por Ad36. La proteína Ad-36 E4 orf 1 ha mostrado aumentar la sensibilidad a la insulina y promover la diferenciación de preadipocitos. Esta proteína puede ser usada para aumentar la sensibilidad a la insulina y mejorar la diabetes. La E4orf1 no es una proteína secretada, de manera que necesita ser entregada a las células a través de un sistema de entrega. (Véanse los documentos WO2007/064836 y WO2012/006512,) como se divulgó allí, se han desarrollado las sustancias químicas análogas que son capaces de imitar las actividades deseables de E4orf1, y se pueden usar para aumentar la sensibilidad a la insulina y mejora la diabetes.

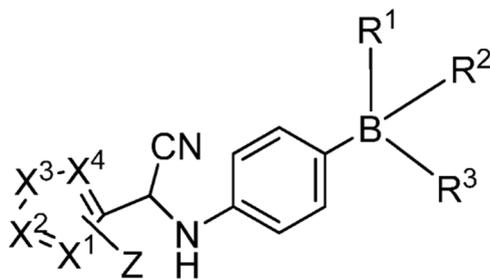
De acuerdo con las realizaciones divulgadas aquí, se usó E4orf1 como una plantilla para diseñar compuestos de las Fórmulas I y II. El enfoque empleado fue desarrollar pequeñas moléculas para imitar la acción de la proteína E4orf1. Se diseñaron los compuestos de las Fórmulas I y II como pequeñas moléculas sustitutivas de la proteína E4orf1 basadas en la acción celular de E4orf1, sus socios moleculares, y diferentes caminos de señalización celular implicados en la acción de E4orf1.

En un aspecto, el compuesto es de la Fórmula I general, sales aceptables farmacéuticamente de la misma, y/o solvatos de la misma:



en la que Ar¹ es seleccionado del grupo que consiste en arilo de 6 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente, Ar² es seleccionado del grupo que consiste en arilo de 5 miembros y heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente; R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, y halo, y R³ es seleccionado del grupo que consiste en nulo, hidroxilo, alcoxi, y halo, o R¹ y R² tomados juntos con el átomo de boro forman un éster de boronato cíclico y R³ es nulo. Cuando cuatro enlaces al boro están presentes (es decir, R³ no es nulo), el boro lleva una carga negativa formal y la estructura comprende adicionalmente un contracatión, tal como potasio, sodio, mercurio o litio.

En otros aspectos, el compuesto es de la Fórmula II general, sales aceptables farmacéuticamente de la misma, y/o solvatos de la misma:



II

en la que R¹, R², y R³ son como se definieron en la Fórmula I;

los átomos del anillo en X¹, X², X³, y X⁴ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, C, y N, con la condición que no más de dos de X¹, X², X³, y X⁴ son O o N; y

5 Z es seleccionado del grupo que consiste en nulo, alquilo, arilo, heteroarilo, y halógeno, cualquiera de los cuales puede ser sustituido opcionalmente. Será apreciado por aquellos expertos en la técnica que cualquier átomo de carbono en X¹, X², X³, y X⁴ que no está unido al grupo Z estará unido al hidrógeno.

10 El término "aproximadamente", como es usado aquí, pretende calificar los valores numéricos que modifica, que denota dicho valor como una variable dentro de un margen de error. Cuando no se recita ningún margen de error particular, como una desviación estándar a un valor promedio dado en una gráfica o tabla de datos, el término "aproximadamente" debe entenderse que indica aquel intervalo que abarcará el valor recitado y el intervalo que será incluido al redondear hacia arriba o hacia abajo a aquella cifra también, tomando en cuenta cifras significativas.

15 Aunque los términos químicos usados aquí pretenden tener su significado ordinario como se reconoce por aquellos expertos en la técnica, los siguientes términos se proporcionan como guía.

20 El término "alquilo," como es usado aquí, sólo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada que contiene desde 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede comprender desde 1 a 10 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, el grupo alquilo puede comprender desde 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser sustituido opcionalmente como se definió aquí. Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, secbutilo, tert-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, noilo y similares. El término "alquilenos", como es usado aquí, sólo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada unido a dos o más posiciones, tal como metileno (–CH₂–). A menos que especifique lo contrario, el término "alquilo" puede incluir grupos "alquilenos".

25 El término "arilo" como es usado aquí, sólo o en combinación, indica un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en los que se fusionan juntos tales sistemas de anillo policíclico. El término "arilo" abarca grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antraceno, y fenantreno.

30 El término "halo," o "halógeno", como es usado aquí, sólo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

35 El término "heteroarilo" como es usado aquí, sólo o en combinación, se refiere a un anillo de heteromonocíclico insaturado de 3 a 7 miembros, o un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico fusionado en el que al menos uno de los anillos fusionados es aromático, que contiene al menos un átomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, y N. En ciertas realizaciones, el heteroarilo puede comprender desde 5 a 7 átomos de carbono. El término también abarca grupos policíclicos fusionados en los que los anillos heterocíclicos son fusionados con anillos de arilo, en los que anillos de heteroarilo son fusionados con otros anillos de heteroarilo, en los que anillos de heteroarilo son fusionados con anillos de heterocicloalquilo, o en los que anillos de heteroarilo son fusionados con anillos de cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalino, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopirano, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarino, benzopirano, tetrahidroquinolilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahidroisoquinolilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares. En realizaciones particulares, un grupo heteroarilo puede estar limitado a poseer dos heteroátomos totales en el que los heteroátomos se seleccionan entre O y N.

40 El término "inferior", como es usado aquí, sólo o en combinación, cuando no se defina específicamente lo contrario, indica que contiene desde 1 a y que incluye 6 átomos de carbono.

45 Cualquier definición aquí puede ser usada en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento de arrastre de cualquier definición es aquel que se une a la parte parental. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representará un grupo alquilo unido a la molécula parental a través de un grupo amido, y el término alcoxialquilo presentará un grupo alcoxi unido a la molécula parental a través de un grupo alquilo.

50 Cuando un grupo se define como "nulo", lo que indica es que el grupo está ausente.

55 El término "sustituido opcionalmente" indica que el grupo que antecede puede ser sustituido o no sustituido. Cuando es sustituido, los sustituyentes de un grupo "sustituido opcionalmente" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de los siguientes grupos o un conjunto designado particular de grupos, sólo o en combinación: alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcanilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalqueno inferior, haloalquino inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi

inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrogeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N₃, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior, halofenilo, hidroxifenilo, haloalquilo, hidroxialquilo y urea inferior. Dos sustituyentes pueden estar unidos juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de cinco, seis o siete miembros fusionado que consiste en cero a tres heteroátomos, por ejemplo que forma metilendioxi o etilendioxi. Un grupo sustituido opcionalmente puede ser no sustituido (por ejemplo, --CH₂CH₃), completamente sustituido (por ejemplo, --CF₂CF₃), monosustituido (por ejemplo, --CH₂CH₂F) o sustituido en un nivel cualquiera intermedio entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, --CH₂CF₃). Cuando los sustituyentes se reciten sin calificación en cuanto a sustitución, se abarcan tanto las formas sustituidas como no sustituidas. Cuando un sustituyente es calificado como "sustituido", la forma sustituida está específicamente destinada. Adicionalmente, diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales a una parte particular pueden ser definidos como sea necesario; en estos casos, la sustitución opcional será como se definió, usualmente de manera inmediata siguiendo la frase, "sustituido opcionalmente con".

Los centros asimétricos existen en los compuestos divulgados aquí. Por ejemplo, en las Fórmulas I y II, el centro aminonitrilo comprende un carbono estereogénico, es decir un carbono que soporta cuatro sustituyentes diferentes. Estos centros pueden ser designados por los símbolos "R" o "S," que dependen de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Se debe entender que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, que incluyen formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como isómeros de isómeros 1, y mezclas de los mismos. Se pueden preparar sintéticamente los estereoisómeros individuales de compuestos a partir de materiales de inicio disponibles comercialmente que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido por separación tal como conversión a una mezcla de diastereoisómeros seguido por la separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de inicio de estereoquímica particular están ya sea disponibles comercialmente o pueden hacerse y resolverse por técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; se proporcionan todos los isómeros tautoméricos por esta invención. Adicionalmente, los compuestos divulgados aquí pueden existir en forma no solvatada como solvatada con solventes aceptables farmacéuticamente tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

El término "enfermedad" como es usado aquí pretende ser generalmente sinónimo, y se usa de forma intercambiable con, los términos "trastorno" y "condición" (como en condición médica), en que todos reflejan una condición anormal de un sujeto, el sujeto que es, por ejemplo, un cuerpo humano o animal o de una de sus partes que deteriora el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente por signos y síntomas distintivos, y causan que el humano o animal tengan una duración o calidad de vida reducida.

El término "terapia de combinación" indica la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una condición o trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Dicha administración abarca coadministración de estos agentes terapéuticos en una forma sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula individual que tienen una proporción fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas, separadas para cada ingrediente activo. Adicionalmente, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico en una forma secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proveerá efectos beneficiosos de la combinación del medicamento en el tratamiento de las condiciones o trastornos descritos aquí.

El término "inhibición" (y por extensión, "inhibidor") como es usado aquí abarca todas las formas de inhibición de proteína funcional (enzima, quinasa, receptor, canal, etc., por ejemplo), que incluyen antagonismo neutral, agonismo inverso, inhibición competitiva, e inhibición no competitiva (tal como inhibición alostérica). La inhibición puede expresarse en términos de un IC₅₀, definido abajo.

El término "aceptable terapéuticamente" se refiere a que los compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad indebida, irritación y respuesta alérgica, son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para el uso que se les destina.

Como es usado aquí, en referencia a "tratamiento" de un sujeto se pretende incluir profilaxis.

El término "sujeto" indica todos los mamíferos incluyendo humanos. Los ejemplos de sujetos incluyen, sin limitación, humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos, y conejos. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Ciertos compuestos divulgados aquí también pueden existir como profármacos, como se describió en Hidrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de compuestos descritos aquí son formas modificadas estructuralmente del compuesto que fácilmente se someten a cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto.

Adicionalmente, se pueden convertir los profármacos al compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden ser convertidos lentamente en un compuesto cuando se ubican en un depósito de parches transdérmicos con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos puede ser más fáciles de administrar que el compuesto, o fármaco parental. Éstos pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras el fármaco parental no lo está. El profármaco también puede haber mejorado la solubilidad en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco parental. Una amplia variedad de derivados de profármacos son conocidos en la técnica, tal como aquellos que se basan en clivaje hidrolítico o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco será un compuesto que es administrado como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente hasta el ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados peptídicos de un compuesto.

Los compuestos divulgados aquí pueden existir como sales aceptables terapéuticamente. La presente invención incluye compuestos listados abajo en la forma de sales, incluyendo sales de adición ácida. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con tanto ácidos orgánicos como inorgánicos. Dichas sales de adición ácida serán normalmente aceptables farmacéuticamente. Sin embargo, las sales de sales no aceptables farmacéuticamente pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. Las sales de adición básica también pueden ser formadas y ser aceptables farmacéuticamente. Para una discusión más completa de la preparación y selección de las sales, referirse a *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

El término "sal aceptable terapéuticamente", como es usado aquí, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos divulgados aquí que son solubles en agua o en aceite o dispersables y terapéuticamente aceptables como se define aquí. Las sales pueden ser preparadas durante aislamiento y purificación finales de los compuestos o separadamente mediante la reacción del compuesto apropiado en la forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales representativas de adición ácida incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. También, los grupos básicos en los compuestos divulgados aquí pueden ser cuaternizados con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; los cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden ser empleados para formar sales de adición aceptables terapéuticamente incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, hidrobromático, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico y cítrico. Las sales también pueden ser formadas por coordinación de los compuestos con un ion de metal alcalino o alcalinotérreo. Por lo tanto, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio, y calcio de los compuestos descritos en la presente memoria, y similares.

Las sales de adición básica pueden ser preparadas durante aislamiento y purificación finales de los compuestos mediante la reacción de un grupo carboxi con una base adecuada tal como con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y N,N-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Mientras puede ser posible para los compuestos divulgados aquí ser administrados como la sustancia química sin procesar, es posible administrarlos como una formulación farmacéutica (o composición). Por consiguiente, se proporcionan aquí formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos divulgados aquí, o una o más sales aceptables farmacéuticamente, ésteres, profármacos, amidas, o solvatos de los mismos, junto con uno o más vehículos aceptables farmacéuticamente de los mismos y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos. Los vehículos son compatibles con otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma. La formulación precisa seleccionada dependerá de la vía de administración escogida y otros factores. Se puede usar cualquiera de las técnicas bien conocidas, vehículos, y excipientes como adecuados y como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's *Pharmaceutical Sciences*. Las composiciones farmacéuticas divulgadas aquí pueden ser fabricadas en cualquier forma conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Los compuestos divulgados aquí se pueden administrar en diferentes modos, por ejemplo oralmente, tópicamente, o por inyección.

Las formulaciones incluyen aquellos adecuados para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual, ocular e intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender por ejemplo de la condición y trastorno del receptor. Las formulaciones pueden convenientemente estar presentes en formas de dosificación unitaria y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen el paso de traer en asociación compuestos divulgados aquí o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, amida, profármaco o solvato de los mismos ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos divulgados aquí adecuados para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, bolsitas o tabletas cada uno que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución a una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo también puede estar presente como un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden ser usadas oralmente incluyen tabletas, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de ajuste por empuje hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol) y similares. Las tabletas pueden estar hechos por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo por ejemplo, en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluentes inertes, o lubricantes, agentes tensioactivos o dispersantes. Las tabletas moldeadas pueden estar hechas mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden estar opcionalmente recubiertas o marcadas, y pueden ser formulados de manera que proporcionan liberación lenta y controlada del ingrediente activo en el mismo. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste por empuje pueden contener los ingredientes activos en mezcla con el relleno tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Adicionalmente, se pueden añadir estabilizadores. Los núcleos de grageas están proporcionados con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar las soluciones de azúcar concentradas, que pueden opcionalmente contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosificaciones de compuestos activos.

Los ejemplos de rellenos o diluentes para uso en composiciones farmacéuticas orales tales como cápsulas y tabletas incluyen, sin limitación, lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar compresible, celulosa microcristalina (MCC), celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros tales como óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa. Los rellenos pueden tener moléculas solventes complejas, tal como en el caso donde la lactosa usada es monohidrato de lactosa. Los rellenos también pueden estar registrados, tal como en el caso del relleno PROSOLV® (disponible de JRS Pharma). PROSOLV® es una celulosa microcristalina con silicio, opcionalmente de alta densidad, registrada, compuesta de 98% de celulosa microcristalina y 2% dióxido de silicio coloidal. La silificación de la celulosa microcristalina se logra mediante un procedimiento patentado, que resulta en una asociación íntima entre el dióxido de silicio coloidal y la celulosa microcristalina. PROSOLV® viene en diferentes grados basados en el tamaño de partícula, y es blanco o casi blanco, polvo fino o granular, prácticamente insoluble en agua, acetona, etanol, tolueno y ácidos diluidos y en una solución de a 50 g/L de hidróxido de sodio.

Los ejemplos de exintegrantes para uso en composiciones farmacéuticas orales tales como cápsulas y tabletas incluyen, sin limitación, glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, povidona, crospovidona (polivinilpolipirrolidona), metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico.

Adicionalmente, se pueden usar deslizantes o lubricantes en composiciones farmacéuticas orales para asegurar una mezcla uniforme de excipientes al mezclar. Los ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de cinc. Los ejemplos de deslizantes incluyen, sin limitación, dióxido de silicio (SiO₂), almidón de maíz en talco y poloxámeros. Los poloxámeros (o LUTROL®, disponible de la BASF Corporation) son

copolímeros de bloque en los que el segmento A es un homopolímero de polietilenglicol hidrofílico y el segmento B es un homopolímero de polipropilenglicol hidrófobo.

5 Los ejemplos de tabletas aglutinantes incluyen, sin limitación, acacia, ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa
sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma de guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa,
hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona, metilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina,
polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato sódico, almidón, sacarosa, tragacanto y zeína.

10 Se pueden formular los compuestos divulgados aquí para administración parental por inyección, por ejemplo, por
inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones por inyección se pueden presentar en forma de dosificación
unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores de multidosificación, con un conservante añadido. Las
composiciones farmacéuticas pueden tomar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos
aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización
15 y/o dispersión. Las composiciones farmacéuticas pueden estar presentes en contenedores de dosificación unitaria o
contenedores de multidosificación, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden estar almacenadas en forma de
polvos o en una condición seca en frío (liofilizadas) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril,
por ejemplo, agua salina o estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar las
soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo
20 descrito previamente.

25 Las formulaciones para administración parental incluyen soluciones de inyección estéril acuosa y no acuosa
(aceitosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos
que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no
acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los solventes lipofílicos adecuados o
vehículos incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como
oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que
aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano.
Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la
30 solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

35 Adicionalmente a las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, los compuestos también se pueden
formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por
implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo,
se pueden formular los compuestos con materiales adecuados poliméricos o hidrófobos (por ejemplo como una
emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por
ejemplo, como una sal escasamente soluble.

40 Para administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de tabletas,
pastillas comestibles, pastillas, o geles formulados en forma convencional. Dichas compresiones pueden
comprender el ingrediente activo en una base con sabor tal como sacarosa y acacia o tragacanto.

45 Los compuestos divulgados aquí pueden ser formulados en composiciones rectales tales como supositorios o
enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de
cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

50 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados aquí pueden ser administrados tópicamente, es decir por
administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto divulgado aquí externamente a la epidermis
o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entre
significativamente en la corriente sanguínea. En contraste, la administración sistémica se refiere a administración
oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica que incluyen preparaciones líquidas o
semilíquidas adecuadas para penetración a través de la piel al sitio de inflamación tal como geles, linimentos,
lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente
activo para administración tópica puede comprender, por ejemplo, desde 0.001% a 10% p/p (en peso) de la
formulación. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender tanto como 10% p/p. En otras
realizaciones, puede comprender menos de 5% p/p. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede
comprender desde 2% p/p a 5% p/p. En otras realizaciones, puede comprender desde 0.1% a 1% p/p de la
60 formulación.

65 Las formulaciones tópicas oftálmicas, óticas, y nasales de la presente invención pueden comprender excipientes en
adición al ingrediente activo. Los excipientes comúnmente usados en dichas formulaciones incluyen, pero no están
limitados a, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes de amortiguación, y surfactantes. Otros
excipientes pueden comprender agentes de solubilidad, agentes estabilizantes, agentes potenciadores de la
comodidad, polímeros, emolientes, agentes de ajuste del pH y/o lubricantes. Cualquiera de una variedad excipientes

puede ser usado en formulaciones de la presente invención incluyendo agua, mezclas de agua y solventes miscibles en agua, tales como alcanoles C1-C7, aceites vegetales o aceites minerales que comprenden de 0,5 a 5% de polímeros no tóxicos solubles en agua, productos naturales tales como alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma de guar, goma de xantano, carragenina, agar y acacia, derivados de almidón, tales como acetato de almidón y almidón hidroxipropilo, y también otros productos sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilmetiléter, óxido de polietileno, preferiblemente ácido poliacrílico reticulado y mezclas de los mismos. La concentración del excipiente esta, típicamente, de 1 a 100,000 veces la concentración del ingrediente activo. En realizaciones preferidas, los excipientes que van a ser incluidos en las formulaciones son seleccionados típicamente sobre la base de su inercia hacia el componente del ingrediente activo de las formulaciones.

En relación a las formulaciones oftálmicas, óticas y nasales, los agentes de ajuste de tonicidad adecuados incluyen, pero no está limitados a, manitol, cloruro de sodio, glicerina, sorbitol y similares. Agentes de amortiguación adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfatos, boratos, acetatos y similares. Tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos iónicos y no iónicos (aunque se prefieren tensioactivos no iónicos), RLM 100, éteres cetilestearílicos POE 20 tales como PROCOL® CS20 y poloxámeros tales como PLURONIC® F68.

Las composiciones farmacéuticas expuestas aquí pueden comprender uno o más conservantes. Los ejemplos de dichos conservantes incluyen éster de ácido p-hidroxibenzoico, perborato sódico, cloruro de sodio, alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o fenil etanol, derivados de guanidina tales como polihexametileno biguanida, perborato de sodio, policuaternio-1, aminoalcoholes tales como AMP-95 o ácido sórbico. En ciertas realizaciones, la formulación puede ser autopreservada de modo que no se requiera un agente de conservación.

Para administración oftálmica, óptica o nasal, la formulación puede ser una solución, una suspensión, o un gel. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para aplicación tópica al ojo, nariz, u oreja en solución acuosa en la forma de gotas. El término "acuosa" típicamente denota una formulación acuosa en la que la formulación es >50%, más preferiblemente >75% y en particular >90% en peso de agua. Se pueden entregar estas gotas a partir de una ampolla dosificación individual que preferiblemente puede ser estéril y así hacen innecesarios los componentes bacteriostáticos de la formulación. Alternativamente, se pueden entregar las gotas a partir de una botella de multidosificación que puede preferiblemente comprender un dispositivo que extrae cualquier conservante de la formulación a medida que se suministra, siendo tales dispositivos conocidos en la técnica.

Las composiciones de la presente invención que son adaptadas para administración tópica al ojo pueden ser isotónicas, ligeramente hipotónicas con el fin de combatir cualquier hipertonicidad de lágrimas causada por la evaporación y/o enfermedades. Esto puede requerir un agente de tonicidad para llevar la osmalidad de la formulación hasta un nivel en o cerca de 210-320 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg). Las formulaciones de la presente invención generalmente tendrán una osmalidad del intervalo de 220-320 mOsm/kg, y preferiblemente tiene una osmalidad en el intervalo de 235-300 mOsm/kg. Las formulaciones oftálmicas generalmente son formuladas como soluciones acuosas estériles.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención son formuladas con uno o más sustitutos de lágrimas. Una variedad de sustitutos de lágrimas son conocidos en la técnica e incluyen, pero no está limitados a: polioles monoméricos, tales como glicerol, propilenglicol y etilenglicol; polioles poliméricos tales como polietilenglicol; ésteres de celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa; dextranos tales como dextrano 70; polímeros vinílicos, tales como alcohol polivinílico; y carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P. Ciertas formulaciones de la presente invención se pueden usar con lentes de contacto u otros productos oftálmicos.

En algunas realizaciones, se preparan las composiciones farmacéuticas usando un sistema de amortiguación que mantiene la formulación en un pH de aproximadamente 4.5 a un pH de aproximadamente 8, por ejemplo, un pH en el intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 8.

En realizaciones particulares, una composición farmacéutica de la presente invención se administra una vez al día. Sin embargo, las composiciones también pueden ser formuladas para administración en cualquier frecuencia de administración, que incluye una vez a la semana, una vez cada 5 días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, ocho veces al día, cada hora, o cualquier frecuencia mayor. Dicha frecuencia de dosificación también se mantiene por una duración variante de tiempo que depende del régimen terapéutico. La duración de un régimen terapéutico particular puede variar desde una sola dosificación a un régimen que se extiende por meses o años. Las formulaciones pueden ser administradas en dosificaciones que varían, pero son dosificaciones típicas de una a dos gotas en cada administración, o una cantidad comparable de un gel u otra formulación. Alguien de experiencia ordinaria en la técnica estará familiarizado con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica.

Los geles para administración tópica o transdérmica pueden comprender, generalmente, una mezcla de solventes volátiles, solventes no volátiles, y agua. En ciertas realizaciones, el componente de solvente volátil del sistema de solvente amortiguado puede incluir alcoholes alquilo (C-C6), alquil-glicoles inferiores y polímeros de glicol inferiores.

En realizaciones adicionales, el solvente volátil es etanol. Se piensa el componente de solvente volátil para actuar como un potenciador de penetración, mientras que también produce un efecto refrescante en la piel a medida que se evapora. El fragmento de solvente no volátil del sistema de solvente amortiguado es seleccionado de alquilenglicoles inferiores y polímeros de glicol inferiores. En ciertas realizaciones, se usa propilenglicol. El solvente no volátil 5 ralentiza la evaporación del solvente volátil y reduce la presión de vapor del sistema de solvente amortiguado. La cantidad de este componente de solvente no volátil, como con el solvente volátil, se determina por el compuesto farmacéutico o medicamento que es usado. Cuando muy poco de solvente no volátil está en el sistema, el compuesto farmacéutico se puede cristalizar debido a la evaporación del solvente volátil, mientras un exceso puede entrar en una falta de biodisponibilidad debido a la liberación pobre del medicamento de la mezcla de solvente. El 10 componente amortiguador del sistema de solvente amortiguado puede ser seleccionado de cualquier amortiguador comúnmente usado en la técnica; en ciertas realizaciones, se usa agua. Una proporción común de ingredientes es aproximadamente 20% del solvente no volátil, aproximadamente 40% del solvente volátil, y aproximadamente 40% de agua. Existen varios ingredientes opcionales que pueden ser añadidos a la composición tópica. Estos incluyen, pero no están limitados a, agentes quelantes o gelificantes. Los agentes gelificantes apropiados pueden incluir, pero no están limitados a, derivados de celulosa semisintética (tal como hidroxipropilmetilcelulosa) y polímeros sintéticos, 15 polímeros de galactomanano (tales como guar y derivados de los mismos) y agentes cosméticos.

Las lociones incluyen aquellas adecuadas para aplicación a la piel u ojo. Una loción de ojo puede comprender una solución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida y puede ser preparada por métodos similares a aquellos para la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación en la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y para refrescar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante tal como 20 glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, ungüentos o pastas son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden estar hechas mediante la mezcla del ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, sólo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como almendra, maíz, arácnido, ricino o 25 aceite de oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitano o un derivado de polioxietileno de los mismos. Los agentes de suspensión tal como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tal como sílices silícicas, y otros ingredientes tales como lanolina, también pueden ser incluidos. 30

Las gotas pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas estériles y pueden ser preparadas disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fúngico y/o cualquier otro conservante adecuado, y, en ciertas realizaciones, incluyendo un agente tensioactivo. La solución resultante puede ser clarificada por filtración, transferida a un contenedor adecuado que es después sellada y esterilizada por autoclave o mantenimiento a 98-100° C por media hora. Alternativamente, la solución puede ser esterilizada por 35 filtración y transferida al contenedor por una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y fúngicos adecuados para inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). los solventes adecuados para la preparación de una solución aceitosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol. 40

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucalmente o sublingualmente, incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor tal como sacarosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia. 45

Para administración por inhalación, los compuestos pueden ser convenientemente suministrados desde un insuflador, paquetes nebulizadores presurizados u otros medios convenientes de suministrar un atomizador en aerosol. Los paquetes utilizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, trichlorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Alternativamente, para administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con 50 la invención pueden tomar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede ser presentada en una forma de dosificación unitaria, en por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatinas o paquetes de ampollas a partir de los cuales el polvo se puede administrar con la ayuda de un inhalador o insuflador. 55

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosificación efectiva o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo. 60

Se debe entender que en adición a los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta

el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

5 Una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula I o Fórmula II se administra a un sujeto para tratar una enfermedad. Una cantidad efectiva terapéuticamente es una cantidad suficiente para producir el efecto deseado bajo las condiciones de administración. Por ejemplo, se puede administrar una cantidad que es suficiente para mejorar la absorción de glucosa, mejorar el control glicémico y/o para mejorar la función hepática. Las dosificaciones apropiadas se pueden determinar por un médico de experiencia ordinaria que usa métodos conocidos en la técnica, que toma en consideración la edad del individuo, sensibilidad a medicamentos, tolerancia a
10 medicamentos, severidad de la enfermedad y bienestar general, así como otros factores. Las dosificaciones adecuadas pueden ser desde aproximadamente 0.1-aproximadamente 500.0 mg/kg de peso corporal por tratamiento.

15 Los compuestos divulgados aquí se pueden administrar por cualquier modo apropiado, por vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual, ocular e intraocular). La administración puede ser de actividad sistémica o tópica como se indica.

20 En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos aquí (o una sal, éster, o profármaco aceptable farmacéuticamente de los mismos) en combinación con otro agente terapéutico. Cuando un compuesto de la Fórmula I o II se administra con otro agente terapéutico, el compuesto se puede administrar antes, sustancialmente al mismo tiempo como o después del otro agente terapéutico. En general, el compuesto y el otro agente terapéutico están administrados para proporcionar superposición substancial de sus respectivos efectos terapéuticos. A modo de ejemplo únicamente, en un tratamiento para diabetes que implica administración de uno de
25 los compuestos descritos aquí, el beneficio terapéutico aumentado puede resultar proporcionando también al paciente con otro agente terapéutico para diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o condición que está siendo tratada, el beneficio total experimentado por el paciente puede simplemente ser aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

30 Los ejemplos no limitantes de terapias de combinación posibles incluyen el uso de ciertos compuestos divulgados aquí con productos biológicos de E4orf1.

De esta forma, en otro aspecto, ciertas realizaciones proporcionan compuestos para uso en tratamiento de enfermedades y trastornos que comprenden administrar a un sujeto una cantidad efectiva terapéuticamente de un
35 compuesto de la Fórmula I o II, opcionalmente con otro agente terapéutico. Esta enfermedad o trastorno a ser tratado de acuerdo con la invención puede ser hiperglicemia, resistencia a la insulina, prediabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, esteatosis hepática, NAFLD, esteato-hepatitis no alcohólica (NASH) y disfunción hepática (por ejemplo, disfunción hepática caracterizada por hígado graso y/o resistencia a la insulina), síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico (SOP). Ventajosamente, el tratamiento de estas enfermedades con un compuesto de
40 Fórmula I o II no aumenta la adiposidad en el sujeto.

En algunas realizaciones, la invención son compuestos para uso en el tratamiento de diabetes que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la
45 Fórmula I o II. Ventajosamente, se puede usar el método para tratar diabetes sin aumentar sustancialmente adipogénesis en el sujeto.

En algunas realizaciones, la invención son compuestos para uso en el tratamiento de hiperglicemia, resistencia a la insulina asociada con SOP, síndrome metabólico, enfermedad de Alzheimer y/o prediabetes, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la
50 Fórmula I o II. Ventajosamente, el método puede ser usado para tratar hiperglicemia, resistencia a la insulina asociada con SOP, síndrome metabólico, enfermedad de Alzheimer y/o prediabetes sin aumentar sustancialmente la adipogénesis en el sujeto.

En algunas realizaciones, la invención son compuestos para uso en el tratamiento de disfunción hepática (por ejemplo, disfunción hepática caracterizada por hígado graso y/o resistencia a la insulina) que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula I o II. Ventajosamente, el método puede ser usado para tratar disfunción hepática (por ejemplo, disfunción hepática caracterizada por hígado graso y/o resistencia a la insulina) sin aumentar sustancialmente la adipogénesis en el
55 sujeto.

En algunas realizaciones, la invención son compuestos para uso en el tratamiento de esteatosis hepática que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula I o II. Ventajosamente, el método puede ser usado para tratar esteatosis hepática sin
60 aumentar sustancialmente la adipogénesis en el sujeto.

65

En algunas realizaciones, la invención son compuestos para uso en el tratamiento de NAFLD que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula I o II. Ventajosamente, el método puede ser usado para tratar NAFLD sin aumentar sustancialmente la adipogénesis en el sujeto.

5 En algunas realizaciones, la invención son compuestos para uso en el tratamiento de NASH que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula I o II. Ventajosamente, el método puede ser usado para tratar NASH sin aumentar sustancialmente la adipogénesis en el sujeto.

10 Se entiende que las modificaciones que no afectan sustancialmente la actividad de las diversas realizaciones de esta invención también se incluyen dentro de la definición de la invención proporcionada aquí. Por consiguiente, los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar la presente invención.

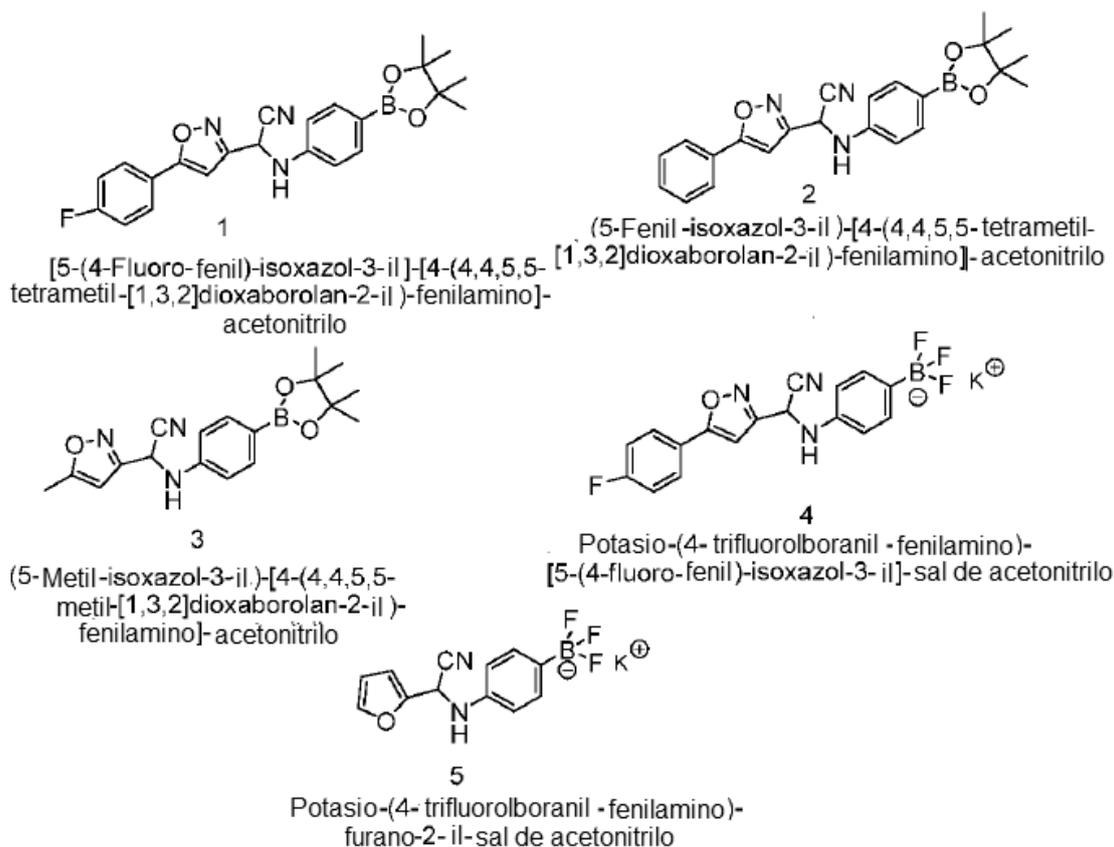
15 Ejemplos

Materiales y Métodos: se adquirieron todos los reactivos de fuentes comerciales y se usaron sin tratamiento, a menos que se indique lo contrario. Se purificaron los productos por cromatografía de columna sobre gel de sílice. Se registraron los espectros de ¹H NMR y ¹³C NMR a 25 °C a 300 MHz y 75 MHz, respectivamente, con TMS como estándar interno. Las abreviaturas para el acoplamiento de señales son las siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio. Se realizó la cromatografía de columna usando SiO₂ (0.040 - 0.063 mm, 230 - 400 de malla ASTM) de Merck. Se obtuvieron todos los reactivos de fuentes comerciales. Se registró el espectro de masa en un espectrómetro de masas Varian MS.

25 En compuestos diseñados de las Fórmulas I y II, la secuencia de proteínas se determinó *in-silico*, y se modeló el sitio activo de la proteína E4orf1 del virus Ad36 con el software ICM (Halgren, T. A. Merck molecular force field .1. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. Journal of Computational Chemistry 1996, 17, 490-519; Totrov, M.; Abagyan, R. Flexible protein-ligand docking by global energy optimization in internal coordinates. Proteins 1997, 215-220) y se generó el sitio activo de la proteína.

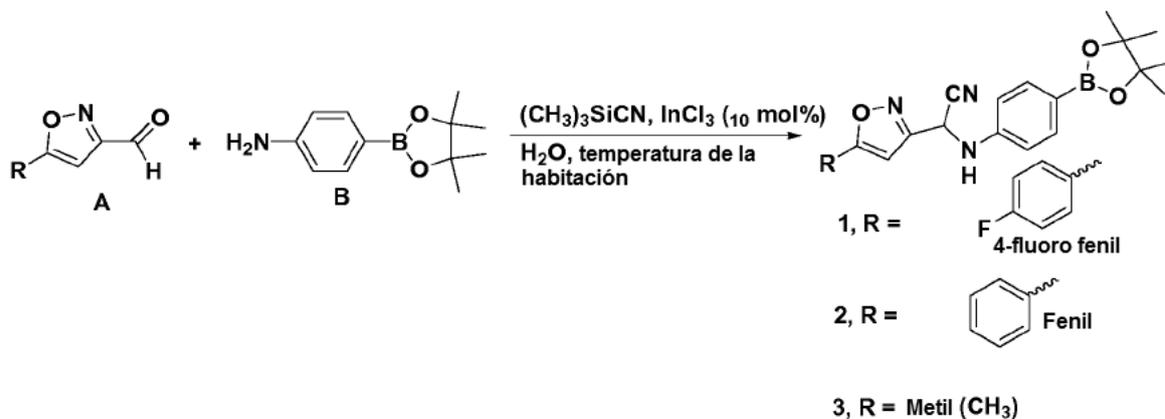
30 *in-silico*, se cribó una pequeña librería de compuestos químicos. Después de identificar estos compuestos *in-silico*, se sintetizaron las moléculas 1-5 a manera de ejemplo con base en transformaciones divulgadas aquí. Un motivo común en los compuestos divulgados aquí es el farmacóforo alfa-aminonitrilo y todos los compuestos son sustituidos con grupos amino que contienen ácidos borónicos/derivados de ácido borónico. Estos compuestos divulgados aquí son solubles en agua, hidrófobos, y poseen un valor de P bajo índice terapéutico (3-5- 4.5). Se pueden usar los derivados de nitrilos de amino como precursores de síntesis de proteínas. Usando este procedimiento, se diseñaron y prepararon los compuestos 1-5 abajo.

35



5 Se sintetizaron los compuestos de acuerdo con el Esquema 1 usando el siguiente procedimiento general. A un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía aldehído A (0,5 mmol, 1,0 eq), amina B (0,5 mmol, 1,0 eq), TMSCN (cianuro de trimetilsililo) (0,6 mmol, 1,2 eq) y agua (2 ml) se añadió InCl_3 (cloruro de indio) (0,05 mmol, 10% en moles) como el catalizador. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Después que se completó la reacción, el producto sólido crudo se filtró y se lavó con agua, hexano y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo y hexanos como solvente. Todos los compuestos se caracterizan por usar espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones y carbono (RMN) y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).

10

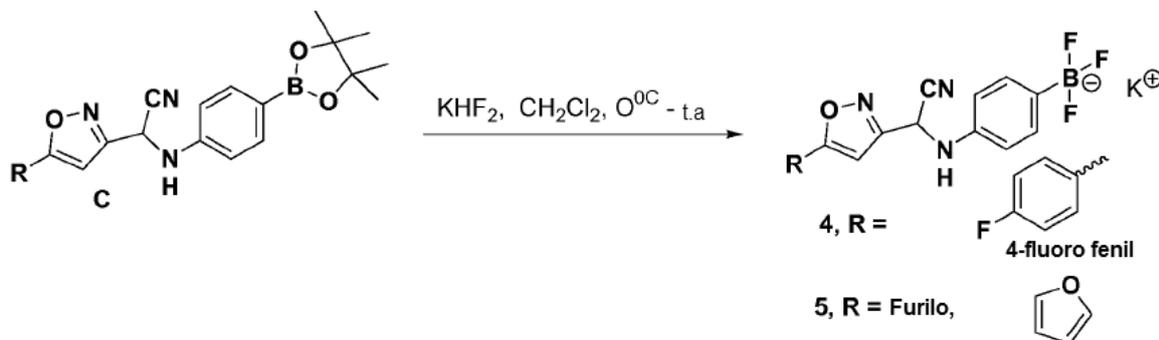


Esquema 1

15 En el Esquema 2 abajo, se sintetizaron los compuestos 4 y 5 como sal de potasio de trifluoroborato de éster borónico para hacer compuestos más solubles en agua. Se disolvió el compuesto C (0,052 mmoles) en metanol

(MeOH) (1 ml). Al solvente anterior se añadió solución 4,5 M de KF_2H (0,21 mmoles, 47 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación, el solvente se eliminó *in vacuo*. Se añadió acetona caliente y el solvente se eliminó en vacío. El sólido blanco resultante se lavó con acetato de etilo (3 x 5 ml) para proporcionar productos sólidos puros 4 y 5 con buenos rendimientos. Los dos compuestos se caracterizaron por RMN de protones y carbono y HRMS.

5



Esquema 2

- 10 Ensayo de miméticos E4orf1 1-5: Para las siguientes cribas, los compuestos 1-5 se disolvieron en DMSO. Los adipocitos pre 3T3-L1 se expusieron primero a diferentes concentraciones (5 μM , 10 μM , 20 μM , 50 μM y 100 μM) de los compuestos para probar la toxicidad en comparación con la exposición al control de DMSO. Las concentraciones de 50 μM y 100 μM mostraron toxicidad extrema y muerte celular al Día 2 de exposición, como se indica en la Tabla 1 a continuación. La exposición a otras concentraciones se siguió hasta el Día 5. El Compuesto 2 fue el más tóxico a
- 15 20 μM el Día 5.

Tabla 1. Toxicidad celular de compuestos en diferentes dosificaciones

5 μM	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
DMSO	0%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
1	0%	0-5%	0-5%	0-5%	>5%
2	0%	0-5%	0-5%	10-20%	10-20%
3	0%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
4	0%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
5	0%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
10 μM	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
DMSO	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
1	5-10%	5-10%	5-10%	5-10%	5-10%
2	5-10%	>10%	>10%	30-40%	>40%
3	0-5%	>5%	$\geq 10\%$	$^310\%$	$\geq 10\%$
4	0-5%	>5%	$\geq 10\%$	$^310\%$	$\geq 10\%$
5	0-5%	>5%	$\geq 10\%$	$^310\%$	$\geq 10\%$
20 μM	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
DMSO	0-5%	>5%	>5%	>5%	>5%
1	5-10%	>10%	>10%	10-15%	10-15%
2	>10%	20-30%	40-50%	60-70%	70-80%

3	5-10%	15-20%	>20%	20-30%	>30%
4	5-10%	10-15%	>15%	>15%	>15%
5	5-10%	10-15%	10-15%	10-15%	10-15%
50 μ M	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
DMSO	0-5%	10-15%			
1	30-40%	90-95%			
2	30-40%	95-100%			
3	15-20%	90-95%			
4	30-40%	90-95%			
5	>15%	90-95%			
100 μ M	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
DMSO	30-40%	30-40%			
1	>90%	95-100%			
2	>90%	95-100%			
3	60-70%	95-100%			
4	>90%	95-100%			
5	>90%	95-100%			

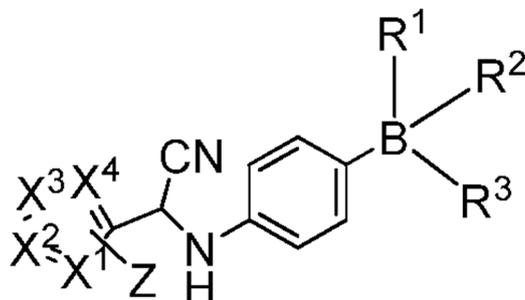
5 A continuación, la absorción de glucosa por las células 3T3-L1 expuestas a los compuestos 1-5 se determinó en una concentración de 5 μ M. Las células se expusieron a los compuestos 1-5 durante 24 horas y se usó exposición a DMSO como grupo de control. Se determinó la absorción de 2-Deoxi glucosa (2-DG) usando los compuestos análogos sin inanición de suero a las células antes de determinar la absorción de glucosa. Como se indica en la Figura 1, la absorción de glucosa en los pre-adipocitos 3T3-L1 se determinó exponiendo las células a los compuestos 1-5 durante 24 horas sin inanición de suero. Todos los compuestos muestran un aumento significativo ($p < 0,05$) en la captación de glucosa bajo condiciones basales en comparación con las células de control tratadas con DMSO. Para confirmar estas observaciones se examinó la absorción de glucosa en condiciones basales y estimuladas con insulina con células expuestas a los compuestos 1-5 durante 24 horas. Como se observa en la Figura 2, se observó un aumento de la absorción de glucosa en las células expuestas a los compuestos 1-5 con 3, 4 y 5 que muestran el incremento más significativo.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende la estructura de la Fórmula II general, las sales aceptables farmacéuticamente del mismo, y/o solvatos del mismo:

5



II

en la que R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, y halo, y R³ es seleccionado del grupo que consiste en nulo, hidroxilo, alcoxi, y halo, o R¹ y R² tomados juntos con el átomo de boro forman un éster de boronato cíclico y R³ es nulo,

10

en la que cuatro enlaces a boro están presentes, el boro lleva una carga negativa formal y la estructura comprende adicionalmente un contraión seleccionado del grupo que consiste en potasio y sodio;

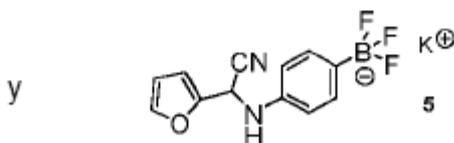
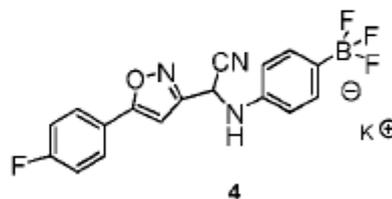
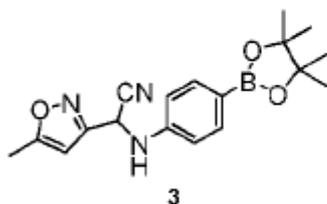
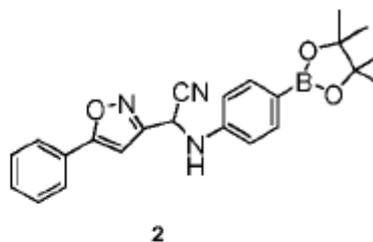
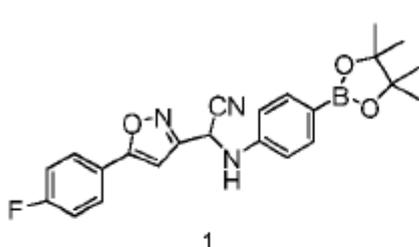
15

los átomos del anillo en X¹, X², X³, y X⁴ son independientemente seleccionado del grupo que consiste en O, C, y N, con la salvedad que no más de dos de X¹, X², X³, y X⁴ son O o N; y

Z es seleccionado del grupo que consiste en nulo, alquilo, arilo, heteroarilo, y halógeno, cualquiera de los cuales puede ser sustituido opcionalmente y cualquier átomo de carbono en X¹, X², X³, y X⁴ que no está unido al grupo Z estará unido al hidrógeno.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1, que comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



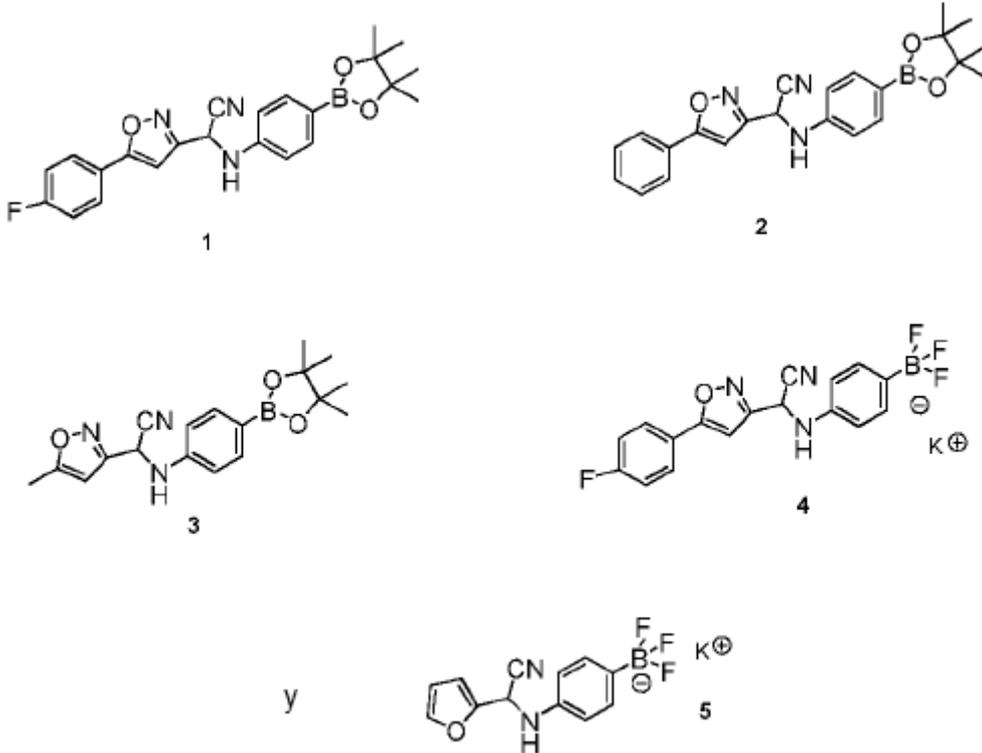
25

y sales y/o solvatos aceptables farmacéuticamente de la misma.

5 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 2 y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento de una enfermedad.

10 5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y sales y/o solvatos aceptables farmacéuticamente de la misma.

15 6. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en la que la enfermedad es seleccionada del grupo que consiste en hiperglicemia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), prediabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, esteatosis hepática, NAFLD, esteatohepatitis no alcohólica y disfunción hepática (por ejemplo, disfunción hepática caracterizada por hígado graso y/o resistencia a la insulina), y combinaciones de los mismos.

20

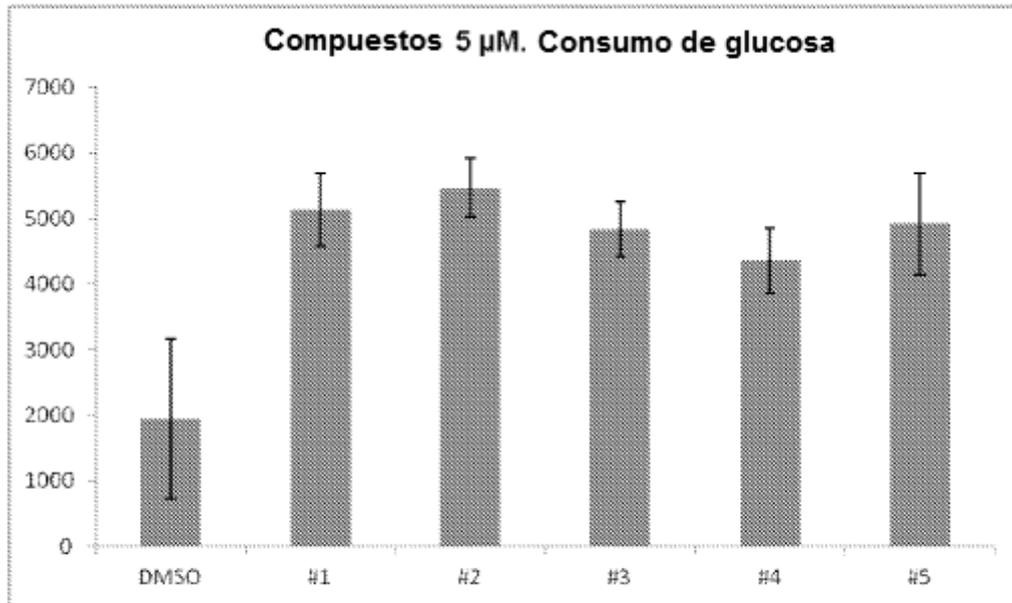


FIGURA 1

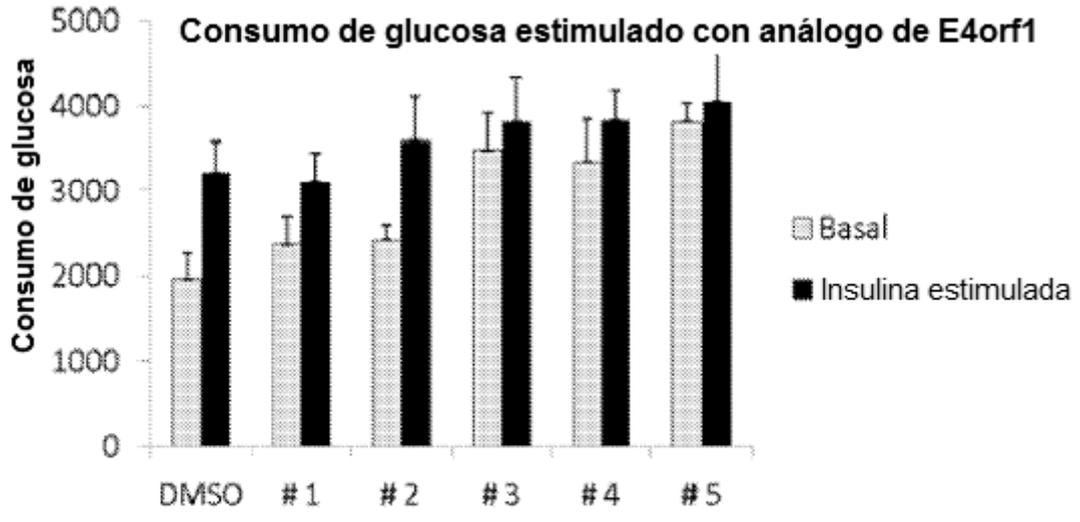


FIGURA 2